FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

772

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre NOBLE

né le 30 mars 1937 à Paris (17e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1966

MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES REVELATRICES DU MYELOME MULTIPLE.

Essai de classification en fonction de leur pathogénie.

Président : Mr. DEGOS, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre NOBLE

né le 30 mars 1937 à Paris (17e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES REVELATRICES DU MYELOME MULTIPLE.

Essai de classification en fonction de leur pathogénie.

Président : Mr. DEGOS, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	SOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME.

Qui m'a soutenu au cours de toutes mes études et dans la réalisation de ce travail.

En témoignage de mon amour.

A MES ENFANTS

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE.

Ceux à qui je dois tout.

A MA BELLE-MERE.

Dont la bonté et la vivacité d'esprit m'ont toujours inspiré un amour filial.

A TOUTE MA FAMILLE.

Et particulièrement au Docteur Michel HERVE à qui je dois ma vocation médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEGOS

Professeur de clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.

Médecin de l'Hôpital SAINT-LOUIS.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici, l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. BOLGERT

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris.

Médecin de l'Hôpital SAINT-LOUIS.

Nous le remercions de nous avoir inspiré ce travail et d'avoir, avec la plus grande bienveillance, aidé à sa réalisation.

Pendant trois semestres, nous avons eu le privilège et le plaisir d'apprécier la vivacité de son esprit, son extrême bonté, son dynamisme, la justesse de son sens clinique et l'étendue de son horizon médical.

Il nous a appris les qualités primordiales du Médecin et nous a encouragé et guidé dans nos études dermatologiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux et affectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. HEWITT.

Médecin de l'Hôpital BROCA.

Nous avons toujours trouvé de lui un accueil cordial et tous les témoignages de l'affection.

Nous le remercions de nous avoir prodigué ses conseils au cours de ce travail et de nous avoir initié et attaché à la Dermatologie au cours d'un semestre passionnant mais hélas trop court.

Nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances, la profondeur de son esprit et l'enthousiasme avec lequel il s'adonne à ses multiples activités de clinicien, d'anatomo-pathologiste et de chercheur.

En témoignage de notre déférente et reconnaissante affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean BERNARD

Médecin de l'Hôpital SAINT-LOUIS.

Qui a bien voulu nous ouvrir largement les portes de son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. SELIGMANN

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous faire profiter de sa grande expérience pour mener à bien une partie de cette étude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.L. BINET

Qui nous a prodigué ses conseils avec dévouement et amitié et qui nous a fait profiter de son expérience d'hématologiste.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MESHAKA

Qui a accepté de s'occuper chez notre malade de la partie thérapeutique.
Nous le remercions de son accueil bienveillant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. HUREZ

Qui a bien voulu pratiquer une radio-immuno-électrophorèse

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. DANON

Qui a bien voulu s'occuper de la partie immunologique et, avec tant de gentillesse et de patience, nous prodiguer ses conseils.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur PATEL

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Monsieur le Professeur POILLEUX

Monsieur le Docteur FACQUET

Monsieur le Docteur NARDI.

Monsieur le Professeur TURIAF

Monsieur le Professeur CONTE

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Docteur JAMAIN

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur BILLET

Monsieur le Professeur Agrégé HEWITT

Monsieur le Docteur BOLGERT.

A Tous ceux qui m'ont fait profiter de leur expérience ou qui m'ont aidé :

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LE SOURD.

A MESSIEURS LES DOCTEURS TABERNAT, GAUTRON, DELUZENNE, et TINTHOIN.

A MADEMOISELLE CAVALIER.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. BESSIS.

En témoignage de notre respectueux attachement.

A J.P. THIERY

A TOUS MES AMIS.

P L A N

Pages

INTRODUCTION

Ière PARTIE :

Observation personnelle 4

IIème PARTIE :

Revue générale

A - Lésions spécifiques 16

B - Lésions réactionnelles

I - Cryoglobulinémies, hémorragies et myélome 48

II - Amyloïdose et myélome 91

III - Xanthomatose et myélome 140

IV - Pyodermites et myélome 172

V - Dermatoses de types divers et myélome 189

IIIème PARTIE :

Rapports entre syndromes dermatologiques et myélome 200

CONCLUSIONS 220

oOo

INTRODUCTION.

Le myélome multiple des os est une affection assez peu fréquente, le plus souvent dévoilée par des signes rhumatologiques, rénaux ou hématologiques.

Il est rare que des lésions cutanées fassent porter le diagnostic.

A propos d'un cas de cryoglobulinémie, que nous avons pu observer chez notre Maître le Docteur BOLGERT, et dont l'étude étiologique a révélé une maladie de KAHLER (d'ailleurs fort atypique), nous avons été incités à passer en revue les manifestations cutanéo-muqueuses relatives à la maladie, décrites dans la littérature.

A la suite de FAYOLLE (1957) nous étudierons les lésions dermatologiques rencontrées au cours du myélome en insistant sur les manifestations révélatrices et les aspects plus récemment décrits.

Si le myélome multiple des os est une affection bien définie, il représente une expression particulière de la maladie à plasmocytes, et peut-être considéré comme l' "un des échantillons cliniques capables d'apparaître à partir d'une dyscrasie plasmocytaire primitive".

Qu'il s'agisse du plasmocytome solitaire des os, du plasmocytome multiple, de plasmocytomes extra-médullaires, d'une myélomatose diffuse, d'une leucose à plasmocytes ou de la plupart, sinon la totalité, des amyloïdoses primitives, toutes ces variantes font partie d'un même spectre à l'intérieur d'un cadre nosologique donné (OSSERMAN).

Ainsi il faut élargir le cadre du myélome multiple et nous rapporterons plusieurs cas de ces variantes possibles d'une même maladie en sachant que le terme de "réticulose à plasmocytes" est sujet à discussion et presque synonyme de "cryptoleucose à plasmocytes".

Nous évoquerons aussi certains états pouvant être considérés comme "prémyélomateux".

Les tableaux cliniques sont très variés. BLUEFARB en 1955, FAYOLLE en 1957, LEINBROCK en 1958 et CARRERA en 1959 proposent des classifications très voisines, distinguant lésions "spécifiques" et lésions "réactionnelles".

BLUEFARB établit une classification en fonction de la pathogénie de ces lésions, tandis que FAYOLLE adopte une classification essentiellement clinique.

A la suite de notre observation princeps, nous classerons les différents tableaux cliniques, colligés dans la littérature, en fonction de la pathogénie des lésions observées.

"On ne saurait trop dire combien le revêtement cutané est un miroir changeant où les images d'une même affection aux conséquences métaboliques multiples apparaissent selon un mode plus particulièrement déterminé ou sous des masques mêlés à l'extrême" (FAYOLLE).

1 - Les unes sont la traduction de la prolifération anormale de la lignée plasmocytaire : plasmocytomes osseux étendus au tégument, plasmocytomes extramédullaires, plasmocytomes cutanés primitifs ou métastatiques.

2 - Les autres sont "réactionnelles".

a) elles sont la conséquence directe de la présence d'une protéine anormale dans le sang : troubles vasomoteurs et signes d'intolérance au froid, liés à la présence d'une cryoglobuline circulante, ou troubles hémorragiques liés à la dysprotéinémie.

b) une autre conséquence de la physiologie du plasmocyte et du déséquilibre globulinique est la précipitation bcalisée ou diffuse d'une paraprotéine tissulaire conduisant à la formation d'une protéinose cutanée : l'amyloïdose, ou à la formation d'une lipidose cutanée : les xanthomatoses.

c) Une dernière conséquence, indirecte, de la "paraprotéine" est la diminution des immunoglobulines normales et la moindre résistance des sujets aux infections secondaires intercurrentes dont l'expression la plus étonnante est certainement l'ulcère phagédénique.

d) Enfin il existe un groupe d'affections disparates liées au myélome, apparues vraisemblablement à la faveur d'un désordre immunologique.

A la fin de cette étude nous envisagerons une synthèse de ces différents tableaux cliniques, en évoquant les difficultés diagnostiques de ces myélomes à forme cutanée et en évoquant aussi quelques données récentes et quelques techniques modernes qui ont aidé à l'établissement du diagnostic chez notre malade.

oOo

1re PARTIE

OBSERVATION PERSONNELLE.

OBSERVATION N° 1.

Malade présenté à la Société de Dermatologie à la séance du 11 mars 1965 à PARIS (in Bull. Soc. F. Derm. et Syph. 72, 234, 1965 par BOLGERT (M.), TABERNAT (J.) et TINTHOIN (J.F.).

****

Monsieur B... Amor, âgé de 31 ans, ouvrier spécialisé du bâtiment, consulte à l'hôpital Saint-Louis, le 23 décembre 1964, pour des engelures superficielles des oreilles et une acrocyanose douloureuse des mains, apparaissant par temps froid.

- Le début de la maladie remonte à l'hiver 1962 :

les troubles, localisés à cette époque aux membres inférieurs et survenant au froid, comprennent :

- une érythrocyanose des pieds et du tiers inférieur des jambes
- des oedèmes entravant la marche
- quelques poussées de purpura pétéchial, semble-t-il
- et quelques engelures associées.

- L'année suivante, en 1963, pendant la saison hivernale, apparaissent successivement un syndrome de RAYNAUD atypique des mains - les doigts devenant bleus au froid, puis rouges cyanotiques sans notion de phase syncopale - puis, pour la première fois, des engelures superficielles des oreilles. Celles-ci ont disparu au Printemps pour se manifester de nouveau au mois de novembre 1964.

La pérennité de ces lésions douloureuses conduit le malade à venir consulter.

Il est hospitalisé dans le service du Dr BOLGERT le 23 décembre 1964.

On ne retrouve rien dans les antécédents personnels ou familiaux. D'origine algérienne, il vit en FRANCE depuis 10 ans. Travaillant sur les chantiers, exposé aux intempéries depuis dix ans, ce malade n'a présenté aucune manifestation avant 1962.

A l'examen : On constate de petites lésions ulcéro-croûteuses, au nombre de deux ou trois par oreille, siégeant sur l'anté-hélix et l'hélix, ainsi que deux petites pertes de substance sur le bord même de l'hélix, témoignant de lésions antérieures.

Le visage est par ailleurs normal, si ce n'est une certaine pâleur. Les mains et les poignets sont d'un rouge vineux en permanence. La peau est succulente. La pression laisse une empreinte blanche lente à s'effacer. L'exposition au froid leur donne une coloration franchement cyanique avec phénomènes douloureux. On note un hippocratisme digital important. Il n'existe pas d'enraidissement articulaire.

Aux pieds on note une légère érythrocyanose des orteils et sur le bord externe un état sec et squameux du tégument avec de petites papules angiomateuses de la taille d'une tête d'épingle. Le dos des pieds et le tiers inférieur des jambes sont le siège d'une dermite ocre, séquelle des éruptions purpuriques, semble-t-il.

Enfin on note : la cicatrice, sous la malléole externe droite, d'un petit ulcère ancien.

Le bilan clinique est pratiquement normal. L'état général est bien conservé, cependant le malade accuse, depuis peu, une certaine asthénie.

L'état cardio-vasculaire est satisfaisant. Tension artérielle 11-7. Les artères systémiques battent normalement.

La prise des oscillations à la température ambiante de la salle, montre aux membres supérieurs une courbe légèrement aplatie, tandis qu'aux membres inférieurs elle est sensiblement normale.

L'examen pulmonaire révèle à l'auscultation quelques râles de bronchite diffus dans les deux champs.

Il n'existe pas d'hépato ni de splénomégalie.

On ne retrouve pas de ganglions. L'examen urogénital et neurologique est normal.

Devant ces troubles dont l'apparition est liée à l'exposition au froid, et qui se manifestent pour une température inférieure à 12° ou 14° C, une recherche de cryoglobuline est demandée et se révèle positive. Le myélome est recherché comme étiologie possible de cette cryoglobulinémie.

Un premier bilan est effectué (décembre 1964-janvier 1965) :

Hémogramme : G.R.:4.610.000. Hb : 13,2 g avec légère anisocytose et poïkilocytose.

G.B. : 8 200 avec formule normale.

Plaquettes : 483.000/mm3, présentant une augmentation de taille.

Cliniquement, on constate que l'écoulement sanguin à la température ambiante, lors de la ponction veineuse, se ralentit très rapidement.

Urée : 0,35 g/l. Glycémie : 0,75 g/l.

Une première vitesse de sédimentation s'avère pratiquement normale mais quelques jours plus tard un nouvel examen montre de très grandes anomalies en fonction de la température :

a - A la température du laboratoire :

V.S. : 18 mm/1re heure, 53 et 122 mm

b - A + 4°C

V.S. : 2 mm/1re heure, 4, 102.

c - A l'étuve :

V.S. : 135 mm/1re heure, 139, 141 mm.

Deux ponctions sternales successives permettent de soulever le diagnostic, l'une est effectuée dans le service du Professeur Jean BERNARD :

Séries granulocytaires : 59 %
Série mégacaryocytaire : présente
Série rouge : 8 %
Série non myéloïde : lymphocytes : 9 %
plasmocytes : 24 %, d'aspect mature dont certains sont en mitose.

Protides totaux : 67 g °/₀₀. Electrophorèse : Albumine : 35. Globulines : 32. α_1 : 3,5 α_2: 12 β : 6,5 γ : 10 g °/₀₀

Donc on ne note pas d'inversion du rapport sérine/globuline. Il n'existe qu'une discrète élévation des globulines α_2.

Une première immuno-électrophorèse est effectuée (service du Professeur M.L. GIRARD) tant sur le sérum complet, que sur la fraction cryoglobulinique, avec divers immuns-sérums. On ne peut mettre en évidence de manière formelle l'existence d'une paraprotéïne.

Certaines α_2 globulines, dont l'haptoglobine, sont nettement élevées. Les γ-globulines sont modérément augmentées. La persistance d'une β_2A. globuline normale et d'une β_2-macroglobuline légèrement augmentée, n'est pas classique dans un processus myélomateux.

Protéinurie (effectuée le premier jour) est à 0,85g°/₀₀, ne présentant pas le caractère de thermosolubilité de la protéïne de BENCE-JONES.

Malgré l'absence de douleurs osseuses, l'examen radiologique complet du squelette met en évidence outre une ostéoporose diffuse, particulièrement nette sur le rachis, le bassin et le crâne, de petites clartés arrondies, mal limitées, et de petites géodes, sans réaction osseuse périphérique, sur les arcs costaux.

La radio des poumons révèle une discrète accentuation de la trame qui prend un aspect réticulé surtout net à la base droite.

Autres examens : Sérologie négative.

Calcémie et phosphorémie : normales mais calciurie augmentée : 365 mg/24 h. soit le double du taux normal.

Bilan rénal : clearance de l'urée : 65 ml/minute.

Epreuve de P.S.P. : 85 %. Cependant le débit minute des hématies est augmenté : 39.240. Leucocytes et cellules : 1.800. Cylindres granuleux : 14.

Une étude de la crase sanguine (Docteur J. CAEN) se révèle sensiblement normale, en dehors d'un déficit en complexe VII, et d'une hyperfibrinémie à 8,33 g/l.

Le fond d'oeil montre à droite et à gauche : des papilles normales. Artères sinueuses avec quelques irrégularités de calibre. Veines normales. Pas de courant granuleux visible. L'aspect des artères évoque déjà un certain aspect retrouvé dans les cryoglobulinémies.

Bilan hépatique : normal.

L'épreuve au Rouge Congo (taux de rétention sérique après 60 minutes : 53 %) et la biopsie rectale (Dr RIPAULT) élimine l'amylose.

Une biopsie iliaque confirme le diagnostic de maladie de KAHLER : moelle riche sans fibrose, présence de plasmocytes et d'hémohistioblastes (Dr J. CHOME).

Le résultat de ces différents examens fait poser le problème de la véritable phase de début d'un processus myélomateux, resté jusqu'ici asymptomatique en dehors des troubles vaso-moteurs. En effet il s'agit d'un sujet jeune qui présente une plasmocytose médullaire pathologique, une protéinurie sans albumose de BENCE-JONES, des lésions d'ostéolyse radiologiquement très atypiques en regard de celles observées dans le myélome multiple classique. Enfin il n'existe pas de paraprotéinémie décelable dans le sérum.

Devant cette absence de paraprotéine et la relative conservation de l'état général on décide de surseoir au traitement.

L'évolution va apporter au fil des mois, la confirmation du diagnostic, tandis qu'une paraprotéine urinaire et sérique va peu à peu pouvoir être démasquée sur de multiples échantillons (Etudes faites dans le laboratoire du Professeur SELIGMANN).

Au cours des deux premiers mois d'évolution, une tendance évolutive vers l'aggravation se dessine sur le plan clinique. L'asthénie du malade va en se majorant. Il perd deux kilogs. La courbe thermique montre un fébricule.

Sur le plan hématologique : N.F.S. : (16 février 1965)

G.R. : 3.420.000 avec Hb : 65 % G.B. : 9.600.

Sur le plan protidique, après un mois d'hospitalisation, les protides totaux ont considérablement augmenté avec inversion du rapport S/G. Le taux des globulines est passé de 32 g à 49 g, cette élévation portant sur la fraction α_2 et γ .

Le taux de cryoglobuline oscille entre 3 g et 12 g/litre.

Sur le plan urinaire : (Docteur DANON)

Protéinurie : 1,36 g/litre. (échantillon du 21 janvier 1965).
On ne retrouve pas de protéine thermosoluble après recherche à pH acide. Ce n'est pas étonnant, puisque cette protéinurie n'est que partiellement constituée de globulines pathologiques.

Electrophorèse en gélose : présence d'albumine, d' α_2 globulines. Pic important dans la région des β_2 globulines. Les chaînes légères des immunoglobulines sont exclusivement de type lambda.

Devant l'asthénie importante, le malade est envoyé en maison de repos le 8 mars 1965.

Il est revu le 28 mai 1965 : on note alors :

- une asthénie et une sensibilité au froid toujours marquées
- quelques douleurs articulaires : scapulo-humérales et sterno-costales.

Par ailleurs il a légèrement maigri, et a présenté une épistaxis unique.
A l'examen : il subsiste une acrocyanose des extrémités. Pas d'engelures nouvelles aux oreilles. Il n'y a pas de ganglions. Les épaules sont mobiles. Pas de douleurs rachidiennes, mais douleur à la pression sterno-costale. Pas de nodules osseux ou cutanés palpables.

Le malade est à nouveau hospitalisé du 19 juin au 22 juillet 1965 pour une nouvelle exploration.

Sur le plan clinique : pas de modification. L'état général est bien conservé, malgré une légère perte de poids. L'examen est pratiquement normal. Il n'existe pas de lésions cutanées. Les mains, les pieds, les oreilles sont d'aspect normal. Il subsiste de petits placards pigmentés d'angiodermite sur le dos des pieds et le 1/3 inférieur des jambes. Nous avons tenté l'épreuve du bloc de glace sur la peau d'une jambe. L'application, après trois minutes, provoquait une réaction érythémateuse très prurigineuse, sur laquelle on pouvait voir de fines papules urticariennes.

- N.F.S. : G.R. : 3.700.000. Hb : 63 %, avec poïkilocytose, hypochromie, anisocytose. G.B. : 5.000. Plaquettes : 598.000, donc hyperplaquettose.

- V.S. : a) température du laboratoire : 105, 137, 147 mm
b) à l'étuve à 37° : 137, 142, 147 mm

- Bilan rénal : peu de modification par rapport au premier bilan effectué. Débit des hématies/minute : 41.360. Leucocytes et cellules : 2904. Pas de cylindrurie. Protéinurie : 0,20 g/l/24 heures. Urée sanguine : 0,30 °/₀₀. Clearence de l'urée : 75 ml/minute. P.S.P. : 75 %. La calciurie a considérablement diminué : 73 mg %₀. Calcémie 91 mg %₀.

- Protides totaux : 119 g/litre. L'électrophorèse montre une élévation des α_2 et des γ-globulines. Teneur du sérum en cryoglobuline : 20 g/l.

- Nouvelles radios du squelette : peu de changement par rapport à l'état antérieur. Le rachis et les côtes montrent un remaniement de structure avec trabéculation accentuée et présence de micro-lacunes, en particulier sur le bassin, les côtes et la voûte du crâne. L'ensemble évoque un myélome mais sur le plan radiologique n'est pas absolument typique (Dr DESPREZ-CURELY).

- Myélogramme : mégacaryocytes normaux. Série granulocytaire : 28 %. Série normoblastique : 10 %. Série non myéloïde : plasmocytes en nappes dont quelques blastes : 51 %. Lymphocytes : 8 %. Cellules souches : 1 %. Mitoses : 1 %.

- Cependant la cryoglobuline précipite à la température du laboratoire (20°C), et son étude en est rendue ainsi très difficile, car on ne peut considérer comme valables que les examens effectués à 37°C, d'un bout à l'autre

de l'expérience. Ainsi l'ultracentrifugation analytique du sérum total à 20°C ne donne que des résultats partiels :

Sw_{20} : 4,8 : 55 %
7 : 42 %
20 : 3 %

De même une partie seulement de la cryoglobuline peut être identifiée par les méthodes immunochimiques : elle contient des γ_G globulines et des γM globulines (Dr DANON).

- Une nouvelle biopsie rectale ne retrouve pas de dépôt d'amylose en particulier autour des vaisseaux de la sous-muqueuse à la coloration de Violet de Paris (Dr RIPAULT).

Le 10 juillet on institue un traitement par le MELPHALAN à raison de 10 mg par jour pendant les six premiers jours, puis de 2 mg par jour, sous surveillance hématologique.

Le malade est revu un mois plus tard, le 6 août 1965 (Dr MESHAKA) : il a continué régulièrement son traitement et actuellement semble en bon état général. Reprise du poids. Pas de troubles vaso-moteurs au niveau des extrémités. L'hémogramme est stable aux examens successifs. L'hyperplaquettose observée semble se normaliser (elle oscille en août et septembre entre 455.000 et 222.000/mm3).

La vitesse de sédimentation se ralentit :

a - A température ordinaire : 52, 77, 129
b - A l'étuve à 37°C : 72, 102, 133.

En octobre 1965 : amélioration considérable.

Le nombre des hématies est revenu à la normale.

On prescrit 1 comprimé de MELPHALAN tous les trois jours.

Le malade reprend son travail.

En novembre 1965 : il n'existe aucune comparaison de l'état vasculaire actuel avec l'état antérieur, malgré le froid. Il se plaint de dou-

leurs rachidiennes. L'examen clinique est normal. Il doit partir travailler dans l'Est de la France. On lui prescrit un comprimé de MELPHALAN tous les 2 jours.

De nouvelles radiographies montrent approximativement les mêmes aspects que les radios précédentes. Au niveau du bassin il existe une raréfaction des travées osseuses avec images géodiques des crêtes iliaques, des branches ischio-pubiennes et peut-être des cols fémoraux. L'image de l'articulation sacro-iliaque gauche paraît anormale. Donc tendance à l'aggravation des lésions osseuses.

Le malade est revu un mois plus tard : il travaille dans l'Est où il neige, et ne présente pas d'intolérance au froid comme l'année dernière. Les doigts seulement sont un peu cyanosés.

A l'examen les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont un peu vifs, et on note des râles bronchiques diffus des deux champs (sans anomalies radiologiques).

Le 21 janvier 1966 : l'état général est excellent. Le traitement est toujours poursuivi. Le malade accuse des douleurs au niveau des vertèbres lombaires et des sacro-iliaques.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. Il existe une acrocyanose, un peu plus nette qu'au dernier examen, au niveau des doigts.

- Hémogramme : Hb : 84 %, 14,25 g. Rouleaux-formation. Plaquettes : 200.000. Leucocytes : 4.800/mm3.

- Myélogramme : Plasmocytes : 14 %. Lymphocytes : 6 %

- Protéinurie : traces.

- Electrophorèse : Albumine : 40,5 g/l. Globulines : 34 g/l.

α_1 : 2,5 α_2 : 8 β : 5,5 γ : 18 g/l

Cryoglobuline : 4 mg/cc.

- Fond d'oeil (22 janvier 1966) : identique au premier examen : artères brillantes et sinueuses, mais pas de courant granuleux, ni d'hémorragie, ni d'exsudat.

Enfin sur le plan immunochimique les résultats en février 1966 de l'étude du sérum et de la cryoglobuline sont les suivants : (Dr DANON)

L'électrophorèse en gélose : n'a pu être effectuée ni sur le sérum en entier ni sur la cryoglobuline.

Les immuno-électrophorèses ont été effectuées dans une chambre à 37°.

L'immuno-électrophorèse du sérum montre :

- la présence d'une paraprotéine de type IgG. de mobilité électrophorétique analogue à celle des β_2 globulines.
- les IgA et IgM sont sensiblement normales.

L'immuno-électrophorèse de la cryoglobuline montre :

- la présence de cette même paraprotéine décelée dans le sérum entier, d'IgM et d'IgG normales, de globulines précipitant spontanément dans la gélose et non identifiables.

Conclusion :

Les diagrammes immuno-électrophorétiques permettent d'éliminer le diagnostic de macroglobulinémie au sens biologique du terme.

Le sérum entier et la cryoglobuline ont été étudiés en immuno-électrophorèse à des dilutions variables ; d'autres variétés de paraprotéines de type IgG ont été soupçonnées mais non affirmées.

Donc : Cryoglobulinémie avec présence d'une paraprotéine de type IgG.

Etant donné les difficultés rencontrées pour l'étude immunologique de ce sérum, difficultés tout à fait particulières à ce myélome, une radio-immuno-électrophorèse fut pratiquée (Dr HUREZ) pour mettre en évidence l'immuno-globuline en cause, sécrétée par les plasmocytes du malade. (Selon la technique exposée dans la IIIe partie).

Résultats : les anti-sérums utilisés ont été les suivants :

- un sérum de cheval anti-SHN,

- 3 sérums de lapin monospécifiques anti HY
  anti BJ kappa
  anti BJ lambda

  convenablement épuisés au préalable.

Comme entraineur, on utilise :

- du SHN,
- le sérum du malade,
- les urines du malade.

On démontre la synthèse, par les cellules médullaires du malade de YG-globulines de mobilité rapide (β_2), révélées par l'anti-sérum anti-BJ lambda.

En mars 1966 : il n'y a pas de modification notable. L'amélioration persiste, sans manifestation vaso-motrice au moment des derniers froids. Une vitesse de sédimentation montre pour la première fois une normalisation de l'accélération à l'étuve (à 37°C) par rapport à l'accélération à la température du laboratoire :

A la température du laboratoire : 52, 79, 123 mm.
A l'étuve : 44, 78, 125 mm.

oOo

DATES	NFS - GR/mm3 GB/mm3	Plaquettes /mm3	V.S., en mm 1h, 2h, 3h	BILAN RENAL Clearance urée ml/mn, PSP, HLM	Protides totaux mg/cc	Cryo. mg/cc	Protéinurie g/litre	Myélogramme Plasmocytose %
Decembre 1964	GR=4.610.000 Hb = 13,2g GB = 8.200	483.000	Labo=18, 53, 122 Etuve = 135, 139 141		67 globulines:32 ↗ α 2	+	0,85	Plasmocytes=7 Plasmoblastes= 61
Janvier 1965	GR= 3.710.000 Hb = 10,8 g GB = 7.600			Clearance urée= 65, Hématies = 39.240, PSP = 85 %	77,5 globulines=49 ↗ α 2, ↗ γ	+	1,36 ↗ β2	Plasmocytes=24 + mitoses
Février 1965	GR = 3.420.000 Hb = 10,3 g GB = 9.600							
Mai 1965					137	20		
Juin 1965	GR = 3.700.000 Hb = 10,1 g GB = 5.000 (1 plasmocyte)	598.0000	Labo= 105, 137, 147 Etuve = 137, 142 147	Clearance urée = 75, Hématies = 41.360 PSP = 75 %	119 ↗ α 2, ↗ γ	16	0,20	Plasmocytes=51 + quelques mitoses
MELPHALAN								
Aout 1965	GR= 3.900.000 Hb = 60 % GB= 5.400	455.000	Labo= 52, 77, 129 Etuve= 72, 102, 133					
Septembre 1965	GR= 4.560.000 Hb = 13 g GB = 6.000	222.000			98	3,3		
Novembre 1965	GR=4.070.000 Hb = 12,5 g GB = 4.600	200.000			120	4,18		
Janvier 1966	Hb = 14,25 g 84 % GB = 4.800	200.000			104	4	traces	Plasmocytes=14

2e PARTIE

R E V U E G E N E R A L E

A. LESIONS SPECIFIQUES

TUMEURS ET NODULES CUTANEO-MUQUEUX INFILTRES A PLASMOCYTES.

Les tumeurs et les nodules symptomatiques des maladies malignes à plasmocytes sont des manifestations rares en regard des autres manifestations "réactionnelles" à un trouble métabolique du myélome.

Cependant les observations qui rapportent ces manifestations spécifiques, malgré leur petit nombre, sont très riches en enseignement : elles nous apprennent les différentes parentés nosologiques qui relient toutes les plasmocytoses malignes entre elles et surtout la possibilité évolutive du myélome.

Sur le plan cytologique, il convient de distinguer avec BESSIS et SCEBAT : le plasmocytome, le plasmoblastome et le réticulosarcome plasmocytaire.

Sur le plan clinique, la prolifération plasmocytaire est extrêmement polymorphe conduisant du sarcome plasmocytaire isolé à la myélomatose plasmocytaire diffuse dont le stade terminal est la leucémie ou la cryptoleucose à plasmocytes.

Description des lésions cutanées.

Les tumeurs et les nodules cutanés ont un aspect univoque, à quelques exceptions près. Les tumeurs atteignent bien moins souvent le derme que les muqueuses (STOUT et KENNEY rapportaient, en 1949, 104 cas de localisations muqueuses). Elles siégent volontiers sur le visage, mais aussi sur le thorax, les membres, parfois l'abdomen.

Ces nodules ou ces tumeurs sont de dimension variable, de la taille d'une cerise à celle d'une prune, rosâtres ou violacés, de consistance ferme, plus ou moins mobiles sur les plans profonds, s'accompagnant parfois de signes discrets d'inflammation avec circulation collatérale, exceptionnellement prurigineux ou douloureux.

Parfois il s'agit de nodules essentiellement sous-cutanés.

Certaines tumeurs sont plus volumineuses, végétantes ou bosselées, semblant faites de nombreux nodules juxtaposés, dont certains ne sont pas sans évoquer les tumeurs du mycosis fongoïde.

Leur coloration ecchymotique, violacée est sans doute le caractère le plus constant bien que non pathognomonique (de tels nodules s'observent dans toutes les réticuloses). Le diagnostic de toute façon est aisé car la lésion est facilement accessible à la ponction ou à l'histologie.

Celle-ci montre, comme les tumeurs osseuses, des nappes uniformes de cellules plasmocytaires, à caractère cytologique variable, occupant tout le derme et envahissant souvent l'hypoderme et le tissu sous-cutané.

Sur le plan thérapeutique elles sont radio-sensibles. Les lésions cutanées, une fois constituées, demeurent fixes et immuables. Cependant certaines s'ulcèrent. D'autres subissent des rémissions spontanées. FAYOLLE remarque que cette apparente sédation (qui n'existe jamais pour les métastases cutanées des épithéliomas) constitue un élément de fâcheux pronostic, plaidant en faveur d'un processus sarcomateux ou d'une réticulose maligne.

Signification évolutive.

"Dans certains cas les lésions cutanées semblent marquer le début de l'affection, mais il est difficile de l'affirmer en l'absence d'examen radiologique complet du squelette. Dans les autres observations, l'éclosion de nodules cutanés, survenant en cours d'évolution, traduit comme les autres leucoses, une poussée évolutive grave de la maladie" (DE GRACIANSKY et PARAF).

Nous allons passer en revue quelques observations de plasmocytomes cutanés, en les classant, dans un souci de clarté, selon leur potentiel évolutif par rapport au myélome.

S'il peut s'agir en effet d'extension cutanée à partir de lésions osseuses, ou de véritables métastases, il s'agit parfois de plasmosarcomes cutanés primitifs ou de "plasmocytomes extra-médullaires" qui parfois vont étendre leur potentialité maligne à la moelle, ou aux ganglions et éventuellement à d'autres viscères. Il est alors légitime de parler de lésions révélatrices soit d'une maladie de KAHLER soit d'une réticulose ou d'une crypto-

leucose à plasmocytes. Parfois les lésions plasmocytaires restent isolées, uniques témoins de la maladie maligne (observation n° 5) et parfois certaines lésions typiques sur le plan clinique et révélatrices d'un myélome authentifié demeurent mystérieuses sur le plan cytologique (observations n° 8, 9, 10).

*
* *

I - METASTASES CUTANEES AU COURS DU MYELOME.

Il s'agit de lésions apparaissant soit au stade de la généralisation soit au stade terminal de la maladie.

DUVOIR et coll., en 1938, rapportent l'observation d'un myélome multiple des os d'une durée totale de 20 mois, où les tumeurs cutanées sont apparues 5 mois avant l'exitus. Il s'agissait de petites tumeurs localisées sur le crâne et la clavicule, et de nombreux nodules juxtaposés sur la face externe d'un bras, formant une tuméfaction, bosselée, ombiliquée, réniforme, de couleur framboisée. Etant donné le siège des tumeurs cutanées en face des zones de destruction, FAYOLLE se demande s'il ne s'agit pas d'un envahissement de proche en proche.

DRIESSENS et coll., en 1946, décrivent sur le thorax, les bourses et les membres, des nodules sous-cutanés, de couleur framboisée, apparus 2 mois après le début clinique d'une maladie de KAHLER, disparaissant spontanément après quelques semaines d'évolution.

De nouvelles tuméfactions sous-cutanées vont apparaître ainsi qu'une dissémination adéno-splénique. Le malade meurt en 10 mois et sur les données anatomiques et cytologiques les auteurs discutent une forme de transition entre le myélome multiple et la leucémie.

De même NEWNS et EDWARDS, en 1944, rapportent une observation de nodules sous-cutanés sur le dos, le thorax et le cuir chevelu, apparus au stade terminal d'un myélome typique et grave avec atteinte rénale.

KIN, cité par FAYOLLE, évoque l'éclosion de petites nodules du visage et du dos, de coloration claire, entourés d'un halo rouge, apparus au neuvième mois de l'évolution d'un myélome osseux caractéristique. Cette observation semble être l'un des rares exemples de métastases cutanées d'un myélome ayant évolué vers l'ulcération.

BLUEFARB rapporte quatre observations de myélomes où les lésions tumorales avec centre ulcéré, siègeaient sur le sternum, pour deux des malades, tandis que pour les deux autres il s'agissait dans un cas de nodules palpables sur l'abdomen, dans l'autre cas d'un nodule mou atteignant le cuir chevelu et évoquant cliniquement un kyste sébacé.

Enfin FAYOLLE cite CAMPBELL, qui observe une maladie de KAHLER atypique évoluant en 16 ans par étapes éloignées avec localisations viscérales multiples et nodules cutanés ayant précédé de deux ans la mort.

*
* *

II - PLASMO-SARCOMES OU PLASMOCYTOMES OSSEUX AVEC PARTICIPATION CUTANEE.

Il s'agit d'un processus sarcomateux étendu à la peau par envahissement de proche en proche, telle l'observation de CHRISTIAN citée par BLUEFARB où il existait une tumeur sternale étendue, molle et légèrement pulsatile, accompagnée d'autres tumeurs nodulaires sur les côtes et le dos.

Soit d'une simple "extériorisation" au niveau d'un tégument que fait saillir une tumeur osseuse sous-jacente. Tel est le cas de l'observation de DECHAUME et coll.

OBSERVATION N° 2.

DECHAUME M. GRELLET M. PAYEN J. CAYRON R. et coll. 1962.

Madame CHI... M. malade âgée de 78 ans, adressée pour une tuméfaction mandibulaire apparue il y a deux mois, à développement rapide, sans signes fonctionnels. Par contre la patiente a perdu les dents qui étaient en rapport avec la tuméfaction. Celle-ci entraîne une asymétrie du visage.

L'examen exobuccal montre une tumeur s'étendant sur la majeure partie de la branche horizontale droite de la mandibule, les téguments qui la recouvrent sont le siège d'une circulation collatérale, mais ne présentent aucun signe d'inflammation, aucun oedème.

La tumeur elle-même apparaît bien limitée, non bosselée, régulière, ferme, plutôt que dure, adhérente au plan osseux dont on ne peut la distinguer ou la mobiliser, parfaitement indolore. La sensibilité cutanée est normale. Il n'y a pas d'adénopathies.

L'examen endobuccal révèle l'existence d'une deuxième tumeur palatine. La tuméfaction mandibulaire droite est la plus volumineuse, recouverte d'une muqueuse érythémateuse, oedématiée, succulente mais non ulcérée, bour-

geonnant au niveau des alvéoles déshabitées ; elles ne déborde pas sur la face interne de la mandibule. La tumeur palatine apparaît comme une tuméfaction largement pédiculée, du rebord alvéolaire à la ligne médiane de la voûte palatine, bien arrondie, ferme, élastique, adhérente aux plans profonds et sans modification de la muqueuse.

Dans les antécédents on note la notion de douleurs rachidiennes depuis quelques années, à type de radiculalgies importantes.

L'examen général permet de découvrir une autre tuméfaction ferme élastique indolente, à l'extrémité interne de la clavicule gauche.

L'examen radiologique montre :

Au niveau du maxillaire une plage de décalcification diffuse intéressant toute la branche horizontale droite, dans laquelle on retrouve des images d'ostéolyse assez typique : micro-géodes dissiminées et géodes plus grandes sans réaction condensante.

Au niveau du squelette entier : des lésions typiques de myélome.
L'enquête biologique :

Augmentation de la vitesse de sédimentation supérieure à 100 à la première heure.

Anémie à 2.100.000

Formule blanche normale mais avec quelques plasmocytes

Plasmocytose médullaire importante

Dysprotéinémie : protides totaux à 133 avec hyper- γ-globulinémie à 94.

Electrophorèse augmentation des γ-globulines.

La biopsie médullaire apporte la preuve d'un plasmocytome malin. La malade est décédée peu de temps après le diagnostic.

***

Ainsi cette tuméfaction en apparence localisée a révélé un myélome osseux multiple caractéristique.

De même ZIEGLER rapporte dans sa thèse le cas d'une femme de 68 ans venue consulter pour une exophtalmie unilatérale, apparue progressivement, ainsi qu'une tumeur mollasse arrondie, irrégulière, de siège temporal, dont la limite interne se perd dans l'exophtalmie.

TRANCART, dans sa thèse, observe chez une femme de 25 ans des dépressions frontales, correspondant à des lacunes radiologiques et recouvertes

par un aspect ecchymotique des téguments. Il existait une plasmocytose médullaire.

Ceci fait poser le problème du myélome localisée avec diffusion du processus myélomateux ou du myélome véritablement solitaire : dans une autre observation de DECHAUME (cas n° 2) il s'agit d'un plasmocytome du maxillaire supérieur ayant récédivé 2 ans après la première cure mais qui ne s'est jamais accompagné de plasmocytose médullaire ni d'autres signes radiologiques depuis sept ans. Si l'on estime, avec DECHAUME, que le myélome solitaire est une entité clinique différente du myélome, avec un pronostic favorable après traitement, d'autres auteurs (PIMENTA DE MELLO), constatant des modifications du sérum au cours d'un plasmocytome, évoquent une affection généralisée cantonnée en apparence seulement.

*

* *

III - PLASMOCYTOMES MUQUEUX

Sur le plan clinique ces tumeurs siègent avec prédilection sur les muqueuses des voies aériennes supérieures ; elles sont polypoïdes, pédiculées ou sessiles. Parfois elles peuvent apparaître comme de simples turgescences ou un gonflement diffus de la muqueuse. Elles sont de couleur variable, rouge cyanotique, gris jaunâtre, parfois marron foncé.

Il faut établir une distinction, comme pour les tumeurs osseuses, entre les plasmocytomes muqueux non envahissants, sans caractères de malignité, et les plasmocytomes prémonitoires d'un myélome multiple ultérieur. Les premiers sont d'une extrême fréquence et abondamment décrit dans la littérature.

Il s'agit d'une atteinte gingivale dans un cas rapporté par DUPERRAT et coll. en 1961, parfois c'est une localisation de la lèvre inférieure comme il nous a été permis d'en observer un cas avec notre Maître le Dr BOLGERT. Dans ces deux cas il n'y avait ni troubles électrophorétiques, ni signes radiologiques.

Ailleurs LEWIS décrit une tumeur de la narine gauche, ferme, cylindrique, couleur chair, à surface légèrement verruqueuse et à contours irréguliers. Elle s'implante sur la muqueuse de l'aile du nez, émergeant du pourtour narinaire.

Cependant ces plasmocytomes extra-médullaires, isolés ou en apparance isolés, peuvent parfois métastaser après plusieurs années, et s'accompagner d'une atteinte médullaire : tel ce plasmocytome de l'amygdale gauche enlevé chirurgicalement, récidivant sur l'amygdale droite au bout de deux années,

tandis que les premières lésions de myélome n'apparaîtront que sept ans plus tard (JACKSON, cité par BLUEFARB).

De même l'apparition de métastases cutanées précède de quelques mois la diffusion osseuse d'un plasmocytome du larynx qui avait été opéré deux ans auparavant sans récidive (RINGERTZ, cité par HELLWIG).

Enfin FAYOLLE rapporte une observation très intéressante de SWITZER et coll. Il s'agit d'un plasmocytome extra-médullaire intéressant le pharynx la peau et les ganglions lymphatiques. Le symptôme pharyngé est le premier apparu (u amygdalectomie est pratiquée). Les manifestations cutanées sous forme de tuméfactions molles et rosâtres apparaissent au visage, un an après, l'histologie révélant des xanthomes. Elles font l'objet d'une exérèse mais récidivent six mois plus tard.

On peut se demander s'il ne s'agit pas de l'association xanthomatose et myélome que nous verrons plus loin, ou s'il ne s'agit pas de véritables métastases cutanées où le protocole histologique évoque des nodules constitués, d'une part, de plasmocytes en nombre important et, d'autre part, de cellule spumeuses vacuolées devant lesquelles FAYOLLE discute la possibilité de "plasmocytes à inclusion". Le myélogramme n'est pas connu.

Ces plasmocytomes posent un problème difficile à résoudre : représent-ils des entités, des formes frustes de myélome multiple, ou bien précèdent-ils le développement ultérieur d'une maladie de KAHLER ?

De toute manière, des transitions existent entre le plasmocytome solitaire et le myélome, apportant la preuve qu'il s'agit d'une même maladie aux multiples visages.

Avant de clore le chapitre présent il convient de signaler l'aspect particulier que peuvent revêtir certains plasmocytomes. LIGHTSTONE et COHEN rapportent l'observation d'un malade de 45 ans, hospitalisé pour un mal de gorge et une atteinte de l'état général, l'examen avait révélé au niveau de la muqueuse de la bouche et de l'oropharynx, des érosions recouvertes par un exsudat et des débris de tissu nécrotique.

L'histologie montrait un infiltrat cellulaire massif constitué essentiellement de plasmocytes, dont certains atypiques, de lymphocytes et de polynucléaires. Il existait en outre un pic myélomateux à l'électrophorèse et une plasmocytose médullaire importante. Les auteurs discutent les rapports de ces infiltrats ulcérés à plasmocytes avec certains plasmocytomes érosifs du gland qui simulent une érythroplasie de QUEYRAT.

*

* *

IV - PLASMOCYTOMES CUTANES PRIMITIFS

Comme les plasmocytomes muqueux, certains précèdent l'éclosion des lésions osseuses, d'autres, sans manifestation myélomateuse, semblent demeurer exclusifs.

a) Parmi les tumeurs cutanées en apparence primitives, venant révéler un processus myélomateux qui s'étend aux os, parfois aux ganglions, il convient de citer les observations de KREIBICH et de NICHOLS.

OBSERVATION N° 3

KREIBICH 1914 (d'après FAYOLLE).

Femme de 78 ans hospitalisée du 9 mars au 4 août 1908, date de l'exitus.

L'affection débute au mois de janvier 1908 par l'apparition de petites verrues confluentes sur le nez prenant bientôt l'aspect d'une tuméfaction rougeâtre. Progressivement des placards brun foncé, plans, sans limites nettes, s'étendent sur les ailes du nez.

Le 9 mars 1908 on a affaire à une malade apyrétique sans antécédents, qui, à l'examen, présente une tumeur du nez, bosselée, molle, de couleur rouge jaunâtre, cyanique par endroits. De la racine du nez, la formation tumorale gagne les commissures labiales, infiltre la lèvre supérieure volumineuse et intéresse la muqueuse nasale, formant autour des narines de petites excroissances rouges non ulcérées. Il n'existe pas d'adénopathie. L'examen clinique est par ailleurs négatif. L'examen des urines ne montre rien d'anormal. Il en est de même de l'hémogramme.

Le 29 avril survient une fracture spontanée de l'extrémité inférieure du tibia.

Le 9 mai la joue droite et les deux bras se couvrent de nodules du volume d'un pois, à peine surélevés, de contours festonnés et de coloration bleuâtre.

Le 21 mai, on note une tumeur rouge de consistance dure du palais osseux : lors du même examen des nodules cutanés de la cuisse droite sont encore signalés, ainsi qu'une tuméfaction de la face postérieure des deux chevilles.

La radiothérapie fait régresser les nodules cutanés des bras en quelques jours. Le 10 juin, le poignet gauche se fracture spontanément. Puis des nodules récidivent à la face ; le coude droit devient tumoral.

La plaie du bras, consécutive au prélèvement biopsique d'un élément nodulaire pratiqué début juin, n'est pas cicatrisée un mois après et dans son aire se développent trois bourgeons semblables au nodule primitif.

Le 9 juillet, l'hémogramme montre 3.610.000 G.R. et 4.700. G.B.

Pendant près d'un mois encore se succèdent des tuméfactions cutanées qui rétrocèdent en une huitaine de jours sous l'influence des Rayons X. Cependant elles ne cessent de se reformer, notamment aux extrémités.

Seul le tronc est épargné.

Peu avant la mort enfin, apparaît une tumeur de l'olécrane gauche. Début août, la malade cachectique fait une complication pulmonaire, étiquetée pneumonie et décède le 4 août 1908.

A l'autopsie on trouve de nombreuses fractures et tumeurs myélomateuses sur les os des membres, une tumeur de la voûte du palais, une augmentation de volume des ganglions inguinaux et cervicaux. A l'examen histologique les fragments de peau, d'os, de ganglions lymphatiques sont massivement infiltrés par les plasmocytes.

****

Cette observation rapporte donc l'histoire d'une plasmosarcomatose cutanée dont le début, marqué par de petits papillomes péri-orificiels de la face, évoque de façon lointaine l'amyloïdose. Ces lésions ont précédé de cinq mois l'extériorisation des lésions osseuses et de neuf mois l'exitus. Le processus myélomateux était étendu aux ganglions.

OBSERVATION N° 4

NICHOLLS 1927 (d'après DE GRACIANSKY et PARAF).

Homme de 74 ans : altération de l'état général, fièvre et douleurs dorsales, dans l'été 1925. En septembre, nodules cutanés surélevés avec aréole rouge ; lésions vertébrales lombaires. Pas d'albumose dans les urines. Sang : 25.000 leucocytes avec 56 % de lymphocytes dont certains sont de type lymphoblastique.

En octobre, ganglions axillaires, puis en novembre ganglions inguinaux et tumeurs osseuses sternales et costales. Biopsie cutanée : dans le derme accumulation de cellules de type plasmocytaire. D'autres nodules apparaissent au thorax, à la face, au cuir chevelu. Mort en mars 1926, avec anasarque, après une évolution totale de 8 mois. A l'autopsie, comme dans la peau, il existait dans tous les viscères des formations myélomateuses à cellules plasmocytaires.

****

Dans cette observation des nodules cutanés myélomateux sont révélateurs d'un myélome multiple et même semble-t-il, d'une crypto-leucose à plasmocytes.

b) Cependant il existe des tumeurs et des nodules qui apparaissent sans manifestations kahlériennes typiques telle que l'observation inédite que nous rapportons, ou qui précèdent une localisation viscérale (observation n° 6) ou médullaire (observation n° 7 et n° 8).

Ces observations semblent affirmer le caractère primitif de certains plasmosarcomes cutanés, et posent le problème des réticuloses cutanées à plasmocytes.

OBSERVATION N° 5

Observation inédite (*)

Madame V... Jeanne, sans antécédents notables, consulte en O.R.L. au mois d'août 1960 pour une tumeur pharyngienne apparue après un épisode infectieux à type d'angine. Il n'existe aucune altération de l'état général chez cette malade âgée de 53 ans.

(*) Nous remercions de son extrême obligeance Monsieur le Professeur SELIGMANN, qui a bien voulu nous confier cette observation.

Quelques jours plus tard, une tuméfaction apparaît sur la face interne de la cuisse gauche, puis deux autres dans la région sous-mammaire gauche et latéro-mammaire droite. Il existe par ailleurs un prurit des membres et une légère asthénie.

L'examen histologique de l'un de ces éléments révèle l'existence d'une tumeur à cellules de type plasmocytaire évoquant l'aspect d'une maladie de KAHLER.

La malade est adressée au Professeur SELIGMANN.

L'examen clinique le 22 novembre 1960 montre :

1 - Dans la cavité buccale une tuméfaction siégeant sur la paroi postérieure de l'oro-pharynx, lisse, rénitente, de la grosseur d'une amande, bien limitée, indolente, sans hypervascularisation, n'adhérant pas aux plans profonds. Cliniquement on pose le diagnostic différentiel de gomme, adénopathie froide ou névrome.

2 - Sur le corps, trois tumeurs hypodermiques.

La première siège au niveau des adducteurs de la cuisse gauche, elle est sous-cutanée, ferme, de la taille d'un oeuf de pigeon, assez bien limitée, sans modification de la peau qui la recouvre ni adénopathie satellite.

La deuxième est constituée d'un nodule plus dur, de 1,5 cm environ dans la région paramammaire droite;

La troisième a été biopsiée.

3 - L'examen général est normal.

Les examens complémentaires pratiqués à la lumière de la première biopsie cutanée d'un de ces éléments, ne peuvent ni apporter la preuve formelle d'une maladie de KAHLER, ni l'infirmer. En effet les radiographies du squelette entier sont normales ; on note cependant :

a) une augmentation discrète des plasmocytes médullaires à 5 % sans présence sur le prélèvement de plasmoblastes ni de cellules dystrophiques.

b) une dysprotéinémie, avec vitesse de sédimentation à 45 mm/1re heure. Protides totaux : 88 g/l. Albumine : 48. Globulines 40. L'électrophorèse montre un pic β de type myélomateux : α_1 : I α_2 : 7 β : 25 γ : 7.

c) une protéinurie à 0,20 g/l sans albumose de BENCE-JONES.

Les autres examens montrent une anémie normochrome et 5.000 G.B. avec formule normale, une pyurie avec Escherichia coli, une consommation de prothrombine anormale. L'immunoélectrophorèse enfin confirme l'existence d'une paraprotéinémie du type β_2 A-myélome.

Une ponction de nodule, de nouveau pratiquée, montre la présence presque exclusive de la lignée plasmocytaire.

Le dermogramme (Dr OSSIPOVSKI), fait par biopsie profonde sur un élément hypodermique de la cuisse gauche, révèle une concentration cellulaire de 20 à 30 éléments par champ x 1.000 (le dermogramme normal n'est constitué que de 2 à 3 éléments par champ). On y trouve toute une lignée plasmocytaire allant du plasmocyte jeune au plasmocyte mûr : plasmocytes jeunes (cellules réticulaires plasmocytoïdes) : 42
Proplasmocytes : 30
Plasmocytes mûrs : 28

La dystrophie des éléments immatures est assez considérable : nucléolation du noyau très importante, cellules polypoïdes.

Evolution.

La malade est traitée par la méthiofoline puis par une cure de Melphalan. Désormais l'histoire de la maladie va être dominée par deux caractères évolutifs opposés : d'une part la disparition des éléments tumoraux sous traitement chimiothérapique ou radiothérapique, d'autre part l'existence de récidives in situ ou de poussées caractérisées par l'apparition de nouveaux éléments.

En janvier 1961 après un mois de traitement par le Melphalan, tous les éléments tumoraux ont disparu et on note une amélioration considérable sur le plan biologique : la vitesse de sédimentation passe de 45 mm à 9 mm, l'électrophorèse : chute des β globulines de 25 à 13 g. Immunoélectrophorèse : diminution de la β_2A-globuline, disparition de la protéinurie.

Deux mois plus tard, après l'interruption du traitement : réapparition sur la cicatrice de biopsie d'une masse de 3 cm de diamètre avec élévation de la vitesse de sédimentation et des βglobulines. On note également un bouquet d'herpès sur le front. L'état général est bon. Le prurit des membres inférieurs est réapparu. Guérison sous Melphalan de nouveau. Le myélogramme montre 7 % de plasmocytes en juin 1961.

En décembre 1961 : réapparition d'un nodule au niveau de la cicatrice de la face interne de la cuisse gauche (4 cm de diamètre) et d'un nodule plus important au niveau de la fosse sus-épineuse gauche. Une nouvelle cure de Mélphalan apporte une amélioration notable mais moins spectaculaire.

En octobre 1962 : troisième récidive, au niveau de la cuisse et de la région sus-épineuse sous forme de petits nodules. Ceux-ci augmentent de volume, et, en avril 1963, une nouvelle cure de Malphalan est prescrite mais il persiste une induration et on constate au mois d'avril 1963 que la réversibilité sous chimiothérapie est moins nette qu'au début.

En octobre 1963 la ponction d'un élément confirme le sarcome plasmocytaire, avec présence de plasmocytes et de plasmoblastes dont certains sont en mitose, et présence de cellules réticulaires dystrophiques bourgeonnantes.

En janvier 1964, le nodule de la cuisse gauche a régressé. Cependant l'élément tumoral de la fosse sus-épineuse gauche, qui est resté stationnaire depuis plusieurs mois sous Melphalan, est traité par 12 séances de radio-

thérapie. En un mois on assiste à une véritable fonte de l'élément qui était de 7 cm x 8 cm x 6 cm.

En avril 1964, radiothérapie sur le nodule de la cuisse.

En septembre 1964, quatrième poussée sous forme d'un petit nodule occipito-pariétal gauche (sur la cicatrice d'un ancien accident) d'où la ponction retire 100 % de plasmocytes. Les radios du crâne sont normales. Cet élément disparaît sous radiothérapie. L'état général est bon.

Les tumeurs précédentes ont disparu. A l'immuno-électrophorèse : augmentation très modérée de la β_2 A-globuline.

En avril 1965 : tuméfaction du sein traitée par radiothérapie.

En juin 1965 : nodule paraombilical droit de la taille d'une amande et petits nodules : paraombilical gauche et sur la cuisse gauche, qui régressent sous Melphalan.

En octobre 1965 : septième poussée qui malgré le traitement (Melphalan et corticothérapie) voit l'éclosion de nombreux éléments tumoraux qui vont grossir jusqu'en février 1966, date à laquelle un bilan des lésions cutanées est fait chez cette malade dont l'état général n'est pas affecté et dont le myélogramme ne comporte qu'une plasmocytose à 2 %.

On note sur les faces antérieures :

du thorax : une tumeur para-mammaire droite et un nodule para-mammaire gauche.

de l'abdomen : une tumeur paraombilicale gauche, un nodule paraombilical droit.

du bras gauche : deux petits nodules et une grosse tumeur

Sur le dos et dans la région sacrée : il existe trois tumeurs. Il faut signaler l'absence totale de récidive aux endroits précédemment irradiés.

Les amygdales sont normales.

La grosse tumeur du bras gauche apparaît comme la plus importante : elle est légèrement ovalaire de 10 cm x 6 cm, proéminente de 5 cm, à contours irréguliers, légèrement bosselée, recouverte d'une peau qui présente sur un fond de cyanose un lacis télangiectasique, partout rénitente, sans dureté ligneuse ni modification de la chaleur locale, et sans adhérence aux plans profonds.

Les autres nodules sont plus nettement hypodermiques : de taille plus petite, plus réguliers, rénitents, ils prennent une teinte légèrement cyanosée.

***

En résumé cette observation affirme, de façon éloquente,la possibilité de lésions primitives tégumentaires à partir de cellules réticulaires. Il s'agit dans le cas présent d'une maladie générale, chronique avec paraprotéinémie, sans atteinte médullaire ni gécdes osseuses, et qui depuis sept ans bientôt se manifeste uniquement sous forme de plasmosarcomes cutanés. Etant donné le parallélisme qui existe entre le taux de la paraprotéinémie et l'importance des tumeurs on est en droit de penser que cette paraprotéine trouve sa genèse dans les plasmocytes tumoraux.

L'évolution sous chimiothérapie, et surtout sous radiothérapie, est extrêmement favorable. On peut se demander si la thérapeutique administrée dès l'apparition des premiers signes et à chaque rechute, n'a pas réussi à reculer dans le temps l'apparition d'une maladie de KAHLER ou d'une réticulose à plasmocytes.

Nous savons qu'il est des myélomes à évolution extrêmement lente. Cependant cette observation, où un myélome multiple typique ne peut être raisonablement soupçonné, est l'équivalent pour le tégument de ce que sont à l'os les tumeurs multiples de la maladie de KAHLER.

Ceci démontre comme il est légitime d'agrandir les cadres nosologiques de cette affection.

OBSERVATION N° 6

PINEY A. RIACH J.S. 1929 (d'après FAYOLLE)

M. W... 56 ans est hospitalisé du 26 février au 11 avril 1929, date du décès. Il est hospitalisé pour une brusque augmentation de volume d'une tumeur du front, apparue six mois auparavant, mais ayant surtout grossi depuis deux mois. De plus une eruption diffuse de petits nodules s'est installée pendant les trois dernières semaines sur le tronc et les membres. Il n'existe pas d'autres anomalies cliniques.

Le traitement radiothérapique appliqué à la tumeur ne donne aucun résultat. A l'hémogramme du 15 mars : G.R. : 3.360.000 Hb 47 %. G.B. : 23.320. Polynucléaires neutrophiles : 54 %. Lymphocytes : 17 % Monocytes : 5 % Plasmocytes : 16 % Myélocytes : 8 %.

A l'hémogramme du 22 mars 1929, les G.B. sont à 42.250 avec 33,5 % de plasmocytes. Décès le 11 avril 1929.

A l'autopsie le 12 avril 1929, le cuir chevelu est infiltré en un véritable casque. L'épaississement des tissus descend en avant jusqu'aux sourcils, latéralement jusqu'à l'angle de la mâchoire et en bas gagne le cou. Il existe deux ulcérations, l'une très étendue à la partie supérieure du front, l'autre plus petite au-dessus de la région temporale droite. La peau du visage surtout au front, est cuivrée. Un grand nombre de nodules cutanés occupent la région cervicale des deux côtés. Des nodules de moindre dimension siégeant dans le tissu cellulaire sous-cutané parsèment le corps tout entier, prédominant aux membres supérieurs. Ils respectent les mains, les pieds, les oreilles, le nez, et les joues. Ils sont peu nombreux sur le thorax.

Certains d'entre eux, sur le corps et les jambes, prennent une coloration pourpre. En outre, de petites macules pigmentées sont disséminées sur tout le revêtement cutané.

Il n'y a pas d'altération des os du crâne ni de modifications encéphalo-méningées.

Le foie, augmenté de volume, présente à la surface du lobe gauche quelques nodules blanchâtres. La rate est volumineuse. L'examen macroscopique du coeur, des voies aériennes supérieures, du tube digestif, du pancréas, des surrénales et des organes génitaux internes est normal. Sur le rein droit sectionné, on voit de petits nodules corticaux. Les ganglions cervicaux et trachéobronchiques sont augmentés de volume. Le sternum est mou à la coupe.

L'examen histologique d'un fragment cutané de l'avant-bras montre, sous un épiderme épaissi, un envahissement du tissu conjonctif dermique à sa partie profonde par de grandes cellules basophiles à noyau excentrique dont la chromatine est en rayon de roue. Ces cellules forment des nappes homogènes et sont parfois disséminées entre les trousseaux conjonctifs. Le fragment de la tumeur du cuir chevelu et d'un nodule sous-cutané de l'avant-bras droit présentent un aspect analogue.

Le tissu osseux d'une vertèbre lombaire et du sternum n'est pas altéré, par contre la moelle osseuse est envahie par une prolifération de cellules identiques à celles décrites dans les lésions cutanées.

Semblable infiltration cellulaire se retrouve dans les ganglions cervicaux, dans le rein droit, dans la parotide, dans la prostate, dans la paroi du ventricule droit, dans les espaces portes hépatiques enfin, et dans les capillaires interlobaires du foie. Ces cellules ont les caractères généraux des plasmocytes.

***

En résumé il s'agit, comme dans l'observation précédente, d'une plasmosarcomatose cutanée, ayant débuté au front, et dont le caractère primitif ne semble pas faire de doute. Cependant le processus malin, non influencé par

la radiothérapie, a dépassé les limites initiales localisées aux téguments, pour essaimer dans les viscères avec plasmocytémie d'accompagnement. Dans cette évolution inexorable et rapide (où peut-être la chimiothérapie aurait permis une rémission) il faut remarquer l'absence de lésions osseuses kahlériennes.

OBSERVATION N° 7

DUVERNE J. PRUNIERAS M. BONNAYME R. et VOLLE, 1959.

Femme de 62 ans hospitalisée pour des ulcères multiples de jambe et pour une tumeur de l'épaule droite d'apparition récente remontant à un mois.

A l'entrée, la tumeur qui bloque le creux sus-claviculaire est à développement rapide, indolore et laisse intact les mouvements de l'épaule. Aspect très congestif avec peau rouge, chaude, pseudophlegmoneuse et avec exagération de la circulation collatérale de voisinage.

L'aspect rappelle celui d'un sarcome.

L'évolution se fait rapidement vers une augmentation progressive de volume et de coloration passant de la congestion à l'aspect cuivré puis cyanotique, "lie de vin", avec oedème superficiel jusqu'à l'institution du traitement, puis régression rapide sous l'effet de la radiothérapie locale instituée dès l'établissement du diagnostic précis.

Le diagnostic fut rapidement précisé : par l'examen cytologique du liquide sérosanglant, retiré par ponction, qui montre une formule comprenant plus de 80 % de plasmocytes à tous les âges et à tous les stades et moins de 20 % d'histiocytes, polynucléaires neutrophiles et rares lymphocytes.

- par la biopsie profonde effectuée en chirurgie, dont l'examen histologique fut confirmatif : tumeur formée de cellules histio-plasmocytaires dont une certaine proportion à noyau monstrueux, fréquentes mitoses". Examen clinique par ailleurs négatif.

Absence de toute douleur osseuse et de toute douleur lombaire.

Examens biologiques : albuminurie constante oscillant entre 0,50 et 5,50 g. Pas de protéinurie de BENCE-JONES. Vitesse de sédimentation : 60 % Calciurie : 15 mg et 28 mg ‰.

Urée : 0,30 ‰ jusqu'à 4,30 ‰.

Protéines : 90 g ‰. Rapport S/G : 0,6 et 1,5

Electrophorèse : albumine 29 g ‰. Globulines : 57 g ‰.

Albumine : 33 % α_1 : 1 % α_2 : 13 % β : 9 % γ : 44 %

Lipides totaux : 5,80 ‰. Cholestérol : 1,60 ‰.

Hémogrammes normaux. Plaquettes : normales. Les myélogrammes n'ont pas montré de plasmocytose médullaire franche (elle est modérée sans caractère myélomateux.

Urographie : absence totale d'élimination. Radiographies : absence de toute image osseuse anormale.

L'évolution générale fut conditionnée par l'état des reins. Parallèlement à la fonte complète et rapide de la tumeur sous l'effet de la radiothérapie (3.000 R au total en trois champs), on voit s'aggraver la néphrite azotémique avec sècheresse inquiétante de la langue et de la bouche, épistaxis unique et manifestations digestives, le tableau évolue vers la mort au bout de deux mois.

Autopsie : guérison apparemment complète au siège de la tumeur. Zone sus-claviculaire libre.

Prélèvement osseux et musculaire de voisinage.

Volumineux kyste fluctuant au niveau du rein droit sans éléments cellulaires ni germes.

Examens histologiques :

Peau : très vaste infiltration s'étendant du derme moyen jusqu'à l'hypoderme : prolifération massive et monomorphe de cellules dérivées de la cellule réticulaire, stade intermédiaire entre l'histioblaste et les plasmocytes adultes.

Moelle claviculaire (Dr MOREL) : puissante réaction médullaire de type plasmoblastique. Quelques plasmocytes adultes, en faveur d'une myélomatose plasmocytaire.

Rate : prolifération de type histiocytaire.

Kyste rénal : pas d'infiltration plasmocytaire.

Autres viscères : néant.

***

Dans cette observation la tumeur tégumentaire à extension rapide avec envahissement du creux sus-claviculaire et des tissus mous de l'épaule apparaît indiscutablement primitive. L'étude de la moelle osseuse, aux différents stades, incline à penser qu'il s'agit d'une atteinte métaplasique secondaire de celle-ci. Selon les auteurs il est légitime de concevoir l'idée d'une réticulose à plasmocytes dont le point de départ serait des cellules réticulaires quiescentes ayant un potentiel évolutif en faveur de la lignée plasmocytaire.

Ainsi ces trois observations semblent présenter une unité clinique, évolutive et cytologique. Il s'agit par trois fois de plasmocytosarcomes typiques représentant le primum movens d'une maladie maligne qui peut entraîner des foyers métaplasiques secondaires.

***

D'autres observations, rapportées dans la littérature, dont les tumeurs et les nodules présentent un caractère nettement primitif, différent des précédentes par leur aspect clinique et surtout histologique.

Elles permettent de soulever d'intéressants problèmes nosologiques et pathogéniques sur les réticuloses à plasmocytes.

OBSERVATION N° 8.

GATE J. COUDERT J. MOREL P. VAYRE J. 1955.
(d'après FAYOLLE)

Madame P... 76 ans, sans profession, entre à l'hôpital le 20 décembre 1964. Elle y fait de nombreux séjours et y décède le 24 mars 1956.

Cette malade, sans aucun antécédent pathologique, présente au mois d'octobre 1954 une éruption papuleuse rosée sur la poitrine, sans prurit sans fièvre, sans baisse de l'état général, bref sans aucune manifestation d'accompagnement. Les signes cutanés gagnent les flancs, le ventre, le dos, les membres et enfin le visage.

Le 20 décembre 1954, l'examen révèle des papules et des nodules cutanés, saillants, lisses, de la dimension d'une lentille ou d'une pièce de 50 centimes, de coloration rosée, siègeant sur la poitrine, le ventre et surtout le dos. Il n'existe que quelques éléments disséminés sur les membres et le visage. Papules et nodules sont nettement infiltrés et de consistance ferme. Ils ne sont pas prurigineux. L'état général est excellent. L'examen général est normal.

Examens de laboratoire : l'hémogramme : anémie à 3.620.000.

G.B. : 8.000. Formule normale sans plasmocytémie.

Au médullogramme (27. 12. 56) il existe une infiltration cellulaire en foyer ayant l'aspect de véritables métastases. Les éléments de ces ilôts

circonscrits sont difficiles à étiqueter, rappelant à la fois des histioblastes et des plasmocytes. Les formes jeunes sont nombreuses avec nucléoles volumineux et mitoses fréquentes, du type plasmoblastique.

En dehors de ces îlôts il reste çà et là quelques éléments de moelle normale.

La biopsie d'un élément papuleux du thorax est examiné : "Sous un épidérme atrophique, la lésion dominante est représentée par des nappes cellulaires, infiltrant le derme, de topographie surtout péri-vasculaire, bien limitées, formées exclusivement de cellules d'aspect monomorphe, jeunes, de type histiocytaire indifférencié, avec le plus souvent noyaux à chromatine dense, d'allure plasmocytiforme. Les mitoses sont peu fréquentes. Il existe cependant quelques anomalies nucléaires. Trousseaux collagènes et trousseaux élastiques du derme ne sont pas modifiés. La coloration par le violet de Paris est négative, éliminant l'infiltration amyloïdosique.

Il s'agit d'une lésion maligne d'évolutivité apparemment lente pour laquelle on s'arrête au diagnostic histologique de réticulose cutanée plasmocytaire".

L'électrophorèse sur papier montre : nette élévation des α_2 globulines sans modification des fractions β et γ.

Taux des protéines totales : 68 g $\%_o$.

Albumine : 59,7 α_1 : 2,6 α_2 : 13,1 β : 8,8 γ : 15,8 %

Radios des os : normales. Dans les urines : pas d'albumine ni d'albumose de BENCE-JONES.

Traitement subi : pendant un mois : 20 mg de Caryolysine et 1,300 g de Cortisone.

A la fin de ce traitement, les éléments papulo-nodulaires ont diminué en nombre et en volume, leur coloration, de rosée, est devenue chamois.

Pratiquement, les lésions cutanées ne vont jamais disparaître totalement sous l'influence des divers traitements.

Poussées évolutives suivies de rémissions, jusqu'en juin 1955. De juin 1955 à l'exitus en mars 1956, les phénomènes cutanés seront stationnaires.

Le 3 mars 1955 l'éruption papulo-nodulaire, très infiltrée, de coloration rosée et violacée, récidive, ayant tendance à confluer dans le dos.

Aggravation biologique (au myélogramme et à l'électrophorèse).

En juin 1955 : la recrudescence des éléments s'accompagne pour la première fois de prurit. Les éléments des fesses et de l'abdomen sont douloureux.

En décembre 1955 altération nette de l'état général. Mort en mars 1956 sans modification des éléments cutanés.

***

En résumé cette histoire de "réticulo-plasmocyto-sarcome cutané avec métastase médullaire" n'est pas sans rappeler l'observation n° 6.

Les phénomènes morbides sont d'expression essentiellement cutanée, avec troubles biologiques mais sans lésions osseuses. L'examen histologique d'un élément cutané montrant des histiocytes jeunes, ne permet pas d'admettre le sarcome. L' "aspect du myélogramme par contre est en faveur de la métastase sarcomateuse. On hésite ainsi entre réticulose cutanée à plasmocytes et plasmocyto-sarcomatose cutanée" (FAYOLLE).

OBSERVATION N° 9.

STRITZLER C. 1958.

Il s'agit d'un homme de 65 ans qui présente brusquement, depuis 5 mois, une éruption à type d'eczématides sur la face, des oedèmes des paupières, une éruption généralisée infiltrée, papulo-nodulaire sur le tronc et les extrémités, un oedème de la verge et des chevilles.

Il a présenté, il y a deux ans, un zona grave, sensitivo-moteur du membre inférieur gauche.

Le malade se plaignait depuis quelques temps d'engourdissement des membres inférieurs et plus récemment d'une douleur de la jambe droite, apparue brutalement. Il continue cependant son activité.

Lors d'un premier examen l'éruption du tronc apparaît sous la forme d'innombrables papules, petites, enchassées dans le derme, de couleur rosée, infiltrées, de la grosseur d'un pois.

Durant les deux derniers mois de nombreux éléments ont régressé tandis que de nouveaux nodules apparaissent sur le tronc, violacés ou rosés, d'une grosseur variable allant de la taille d'une noisette à celle d'une noix.

Tous ces éléments sont en voie de disparition. Il persiste une adénopathie cervicale, axillaire, inguinale et une hépatosplénomégalie. De même les oedèmes persistent.

Hémogramme : normal.

T.S. ; T.C., plaquettes : normaux.

Protides totaux : 69,2 g/l avec rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$ normal.

L'électrophorèse : montre une globuline anormale myélomateuse voisine des γ-globulines.

Pas d'albumosurie de BENCE-JONES, mais trace de globuline myélomateuse à l'électrophorèse.

Myélogramme : 10 à 17 % de plasmocytes anormaux.

Hitologie d'un nodule de la cuisse : l'épiderme est pratiquement normal. Une limite nette sépare les cellules de la basale, d'un infiltrat dermique très dense consistant en lymphocytes, histiocytes et en cellules géantes. Il n'y a ni plasmocytes, ni amyloïdose.

Evolution : disparition de la plupart des nodules sous ACTH et corticoïdes, mais à l'interruption du traitement réapparition rapide des nodules dans les 10 jours.

Les deux jambes étaient atteintes par une éruption purpurique depuis plusieurs mois. Les lésions de la jambe gauche disparaissent, tandis que celles de la jambe droite s'aggravèrent avec phénomènes douloureux et ulcères phagédéniques semble-t-il.

Après deux ans et demi de traitement : rémissions et récidives d'éléments papuleux et nodulaires. Cependant le malade continue à travailler, se plaignant d'un prurit féroce généralisé et d'une perte de poids.

***

En résumé, après avoir éliminé un lymphocytome cutané bénin, des manifestations de leucémie lymphoïde ou une amyloïdose, cette observation évoque tant sur le plan clinique qu'histologique une forme multinodulaire caractéristique d'une réticulose histiocytaire hyperplasique ou maligne (existence d'une adénopathie). Comme précédemment on ne peut admettre le caractère sarcomateux des éléments cutanés. Cependant ces lésions qui simulent pour l'auteur le "lymphome" des auteurs nord-américains, surviennent au cours d'un myélome plasmocytaire où l'existence d'un zona grave et d'ulcères phagédéniques n'offre rien de surprenant comme nous le verrons.

OBSERVATION N° 10

AMADO R. BOLGERT M. 1963.

Les lésions débutèrent en janvier 1962 par une tache médio-frontale de 2 cm de diamètre environ, légèrement pigmentée, qui s'étendit et s'infiltra progressivement.

Chez ce malade de 79 ans, cardiaque, bronchitique et anxieux, consommant de nombreux remèdes, fut porté le diagnostic d'éruption d'origine médicamenteuse. Après suppression de ceux-ci la plaque se serait aplatie, aurait pâli, et aurait disparu. Mais au bout de six semaines une nouvelle poussée évolutive se produisit. La tache s'étendit et s'infiltra de nouveau. C'est à ce moment que l'on voit le malade pour la première fois. La lésion était une tumeur ovalaire de 3,5 cm sur 2,5 cm, violacée, ecchymotique en certains endroits, modérement saillante, ferme indolore, siégeant dans la région médio-frontale. Chez ce malade pâle, il n'existe ni ganglions, ni hépato-splénomégalie. Insuffisance aortique ancienne avec tension à 18-7. Une prostatectomie a été pratiquée huit ans avant.

Formule sanguine : G.R. 3.900.000. G.B. : 4.200 dont 50 poly., 3 myélocytes, 50 mono, dont 1 plasmocyte. Elle oriente vers une hématodermie et une ponction sternale est demandée. Fin août 1962, la lésion frontale a pris alors une nette extension, tant en superficie qu'en profondeur. Elle est fortement ecchymotique et le centre s'est exulcéré.

Ponction sternale (Dr B. DREYFUS, 5.9.1962) : polynucléaires neutrophiles : 9. éosinophiles : 4. métamyélocytes neutrophiles : 5. myélocytes neutrophiles : 4. myélocytes éosinophiles : 1. promyélocytes : I myéloblastes : 2 monocytes : 2. plasmocytes : 1. pseudoplasmocytes : 71 (souvent en division, parfois deux noyaux de taille différente). érythroblastes acidophiles : 12. érythroblastes polychromatophiles : 9. rapport érythro-leucocytaire : 21/100. Conclusions : nombreux éléments à prédominance pseudo-plasmocytaire, faisant conclure formellement au diagnostic de maladie de KAHLER.

Un certain nombre d'examens sont alors pratiqués :

Plaquettes : 130.000 mm3. Temps de saignement : 12 minutes. Temps de coagulation : 8 minutes. Rétraction du caillot : bonne ; absence de redissolution du caillot en 30 heures. Signe de la ventouse faiblement positif : +. Examens du sang : Urée : 0,50 g. Glycémie : 1 g. Cholestérol total : 1,40 g. Protides totaux : 85 g. Rapport S/G : 0,7. Réaction de SIA : négative. Urines. Test d'ADDIS hématies : 1.000. Leucocytes : 2.000. Albumine vraie : traces inférieures à 0,10 g par litre. Il n'a pas été pratiqué de recherche de protéinurie de BENCE-JONES.

Electrophorèse des protides sanguins : présence d'un pic protéique très important anormal au niveau des β globulines, et l'analyse immuno-électrophorétique (antisérum de l'Institut Pasteur) fait conclure à un myélome de type β_2A avec hypo- γ-globulinémie.

Une radiographie du frontal montre que celui-ci est normal. Il n'existe pas de douleurs osseuses. Langue normale.

Du 11.9 au 20.9 on pratique 4 séances de radiothérapie de la tumeur frontale avec les constantes suivantes : 100 kV, 2mA, 20/10Al, 200R chaque

fois. La tumeur s'affaisse avec une grande rapidité et le 19 septembre il ne reste qu'une tache résiduelle bleuâtre.

Un examen de l'ensemble des téguments montre à ce moment l'existence d'une tache ecchymotique pré-tibiale droite. La pâleur des téguments s'est accentuée : un examen sanguin confirme l'anémie qui s'accompagne maintenant d'asthénie.

Une série de quatre transfusions est pratiquée.

Le 10 octobre, le malade présente un meilleur état général et moral et a repris en partie ses activités. Il est suivi par son médecin traitant qui prescrit une série d'injections d'hormone mâle.

Le malade est revu le 3.12.1962 : depuis quelques jours est brusquement apparue une efflorescence d'éléments nouveaux tant sur le visage que sur le corps. Sur le premier existe une dizaine d'éléments de 1 cm de diamètre, soit maculeux ou ecchymotiques, soit infiltrés et palpables. Le corps est le siège de taches plus grandes, ovalaires, de teinte plus claire, à peine visibles, ou légèrement pigmentées, ou violacées, la plaque de la face antérieure de la jambe droite, déjà remarquée en octobre ne s'est pas agrandie mais est devenue ecchymotique et infiltrée. Ni prurit. Ni adénopathie. Pas de douleurs osseuses. Etat général bon. Formule hématologique inchangée avec anémie. Des radiographies osseuses demandées ne sont pas faites.

Histologie d'un élément juxta-sourcilier (6.12.62 - Dr BOLGERT) :

Epiderme légèrement hyperkératosique, mais surtout très aminci, à basale rectiligne. Tout le derme est occupé par des nodules, de taille et de forme variable, souvent volumineux, parfois coalescents, isolés les unes des autres par un tissu conjonctif normal ou oedémateaux et frappé d'un début de nécrose fibrinoïde.

Ces nodules, dont la limite est généralement précise, sont formés d'éléments cellulaires de type histiocytaire, de calibre un peu variable : certains éléments sont nettement volumineux. Leur protoplasme est plus ou moins net mais le caractère le plus net, est l'aspect du noyau, généralement volumineux, arrondi ou ovalaire ; il est relativement clair, et la chromatine ponctuée ou filamenteuse, parfois abondante, quelques rares mitoses, pas de plasmocytes. Ces éléments dont la topographie péri-annexielle (glandes sébacées et follicules) est remarquable, renferment des vaisseaux à paroi nettement épaissie, et parfois quelques lobules adipeux.

A noter, que certains nodules, débutants, peu volumineux axés par les follicules pileux, sont formés d'histiocytes d'allure plus banale de type fibro-blastique.

A l'orcéine, on voit que le réseau élastique est généralement plutôt grêle, parfois un peu condensé et occupe le tissu conjonctif situé entre les nodules. Les colorations au muci-carmin et au rouge Congo sont négatives, et la coloration au Hotchkiss Mac-Manus ne montre aucune particularité.

Devant le résultats spectaculaire obtenu par la radiothérapie sur la tumeur frontale, on irradie huit tumeurs sur le visage. Quelques jours plus tard les tumeurs irradiées sont en voie d'applatissement, mais de nouveaux éléments sont apparus tant au visage qu'au corps, et il paraît impossible de pratiquer un traitement radiothérapique de l'ensemble des éléments.

Le malade, devant l'aggravation de son état cutané, demande à consulter le Professeur Jean BERNARD qui prescrit un traitement par la corticothérapie : les lésions disparaissent très rapidement, le malade reprend ses activités professionnelles.

En janvier 1963, à la suite d'un épisode pulmonaire infectieux, la dose de corticoïdes est augmentée, ce qui entraîne des troubles psychiques dont la gravité nécessite un internement d'une durée d'un mois.

La corticothérapie est réduite et le malade récupère.

En mars 1963, les lésions cutanées réapparaissent, formant des taches et des nodosités disséminées à tout le corps, violacées, ecchymotiques et pour la première fois adhérentes au plan osseux crânien.

Devant la multiplication rapide et l'extension des lésions, le malade est mis sans succès à l'Endoxan. Le Professeur Jean BERNARD consulté, conseille à nouveau la corticothérapie qui stoppe la poussée évolutive sans faire disparaître les lésions.

L'état général est conservé.

En juillet 1963 ce malade dont l'état général est conservé, avec anémie modérée, absence de déficit rénal présente au niveau de la face une sarcomatose multiple.

Les joues sont envahies, en vespertilio, par un placard surélevé, violacé, franchement hémorragique. Ces placards qui occupent les deux joues, sont mal limités et ne sont homogènes ni dans leur coloration ni dans leur texture : ils sont vallonés et constitués de gros nodules fermes, plus ou moins confluents, dont certains, sous les yeux, sont particulièrement saillants.

Sur le front il existe une multitude de nodules dont la taille varie de celle d'un pois à celle d'une noix, et dont la coloration de rosée pour les plus petits, devient ecchymotique pour les plus gros.

Il existe d'autres gros nodules ecchymotiques sur le rebord orbitaire gauche et la région parotidienne droite, enfin d'autres nodules plus petits sur le reste du visage et quelques uns au cuir chevelu.

Nous ignorons l'évolution ultérieure et la date de l'exitus (malade perdu de vue en août 1963).

***

En résumé ces lésions d'aspect sarcomateux, dont l'aspect clinique est très voisin de celui des plasmocytomes cutanés, se distinguent par leur caractère histologique dont le protocole évoque une réticulose histiocytaire de type hyperplasique. Ces lésions sont venues révéler une plasmocytose maligne.

Ces trois observations posent deux sortes de problèmes :

I - Diagnostics différentiels.

Si les lésions ecchymotiques peuvent simuler au début de leur apparition l'amyloïdose, l'évolution spectaculaire sous corticothérapie ou radiothérapie, l'histologie, ainsi que le caractère nettement sarcomateux des lésions à un stade ultérieur et leur localisation, sont autant d'arguments qui nous éloignent de la maladie amyloïde et de la "papule dysmétabolique" qui en constitue la lésion primitive.

D'autres diagnostics : xanthomes, lymphocytomes ou réticuloses à lymphocytes, granulomes annulaires sont à éliminer.

a) L'observation d'AMADO et BOLGERT, pour les tumeurs localisées à la face, pourrait évoquer cliniquement les granulomes éosinophiles.

Le problème est identique dans l'observation rapportée par CALDWELL, en 1962 (casu pro diagnosi) :

Cet homme de 62 ans, présente depuis 5 ans de petites tuméfactions sur le front et le nez, de couleur foncée et depuis deux ans des placards sur les tempes. Il existe au moment de l'examen, six tumeurs de la grosseur d'une prune, foncées, sur le front et le nez avec élargissement des ostiums folliculaires pour la peau qui les recouvre.

Sur chaque tempe : une grande plaque, rouge, violacée, d'aspect semblable.

Il n'y a pas de troubles électrophorétiques ni de plasmocytose médullaire. Mais l'histologie d'un élément montre un infiltrat considérable où prédominent plasmocytes et lymphocytes ainsi que des histiocytes et des leucocytes éosinophiles en plus faible proportion.

L'auteur évoque les plasmocytomes extra-médullaires ou les granulomes éosinophiles de la face tels qu'ils sont décrits par les auteurs nord-américains.

b) L'observation de GATE et coll. fait hésiter entre le diagnostic de réticulose cutanée à plasmocytes et celui de plasmocyto-sarcomes.

c) L'observation de STRITZLER pourrait à l'extrême limite, sur la présence de cellules géantes et la description de l'atteinte cutanée et ostéo-articulaire, faire discuter un réticulo-histiocytome de CARO et SENEAR. De nombreux auteurs établissent un rapport entre le réticulo-histiocytome et le naevo-endothélio-xanthome. Cette observation pourrait constituer peut-être, sur le plan pathogénique, le maillon de la chaîne unissant les réticuloses à plasmocytes aux xanthomes myélomateux.

En fait il pourrait tout aussi bien s'agir d'un histio-sarcome, avec propriété macrophagique de certains histiocytes, faisant classer cette observation dans le cadre ancien des sarcomes à cellules géantes.

II - Signification et emplacement nosologique.

S'il existe pour ces observations une unité clinique, il ne s'agit sur le plan histologique, ni de "réactions réticulaires" banales ni de plasmocytomes, mais de véritables réticuloses cutanées au sens propre du terme.

Celles-ci en effet, étant donné leur apparition précoce par rapport à la plasmocytose maligne, semblent primitives, et cela sous-entend qu'elles soient issues de la prolifération réticulaire primordiale du derme.

Deux possibilités se présentent :

- Les plasmocytoses malignes peuvent-elles s'accompagner d'une réticulose cutanée qui serait étiquetée "lymphome malin" par l'école nord-américaine, et qui entrerait dans le cadre de la lymphadénie classique ? Il s'agirait de la prolifération de deux clônes cellulaires différents. Cette association pourrait évoquer le syndrome de RICHTER caractérisé par la succession d'une leucémie lymphoïde chronique à une réticulopathie maligne.

- Ou bien ces réticuloses sont-elles l'expression des plasmocytoses malignes ? Il s'agirait soit de formes de transition de réticuloses à histiocytes dont la différenciation en plasmocytes ne serait pas achevée, soit au contraire d'une dédifférenciation pouvant expliquer l'évolution d'un myélome en réticulo-sarcome.

Ainsi BESSIS et SCEBAT, rapportant un cas de MALLARME, ont observé la transformation par étapes d'un plasmocytome cutané de la jambe (confirmé histologiquement avec image radiologique de myélome diffus) en réticulo-plasmocytome dans un premier temps, puis dans un deuxième temps en un réticulo-sarcome pur.

En fait il semble plus vraisemblable d'admettre que le myélome osseux peut s'accompagner, et peut-être favoriser l'apparition, d'une réticulose, au sens large du mot, que celle-ci soit histologiquement de type histiocytaire ou qu'il s'agisse d'une réticulose xanthomateuse comme nous le verrons.

oOo

B. LESIONS REACTIONNELLES

CHAPITRE I.

CRYOGLOBULINES, FORMES HEMORRAGIQUES ET MYELOME.

CRYOGLOBULINES ET MYELOME.

Les cryoglobulinémies sont caractérisées par la présence dans le sérum de protéines qui ont la particularité de se précipiter ou de gélifier le sérum à des températures inférieures à celle du corps. Ce phénomène est réversible lorsqu'on porte le sérum à 37°. Précipitation et redissolution peuvent ainsi alterner, théoriquement à l'infini, selon les variations de température imposées au sérum.

HISTORIQUE

En 1933 WINTROBE et BUELL découvrent pour la première fois l'existence d'une protéine qui précipite à froid dans le sérum, à propos de l'étude d'un cas de myélome. D'autres auteurs font état d'observations identiques au cours d'états pathologiques variés et, en 1942, SEIN et WERTHEIMER désignent sous le terme de "cold fraction" ou de "cold susceptible protein", la fraction de protéines sériques qui a précipité entre 7°C et 11°C au bout de 24 heures et qui se redissout à 37°C.

En 1947 LERNER et WATSON décrivent un cas de purpura, voisin du purpura hyperglobulinémique de WALDENSTRÖM mais distinct par sa survenue au froid et par l'existence dans le sérum d'une protéine précipitable au froid, pour laquelle ils créent le terme de "cryoglobuline".

En 1952 Jean BERNARD et coll. groupent diverses affections hémorragiques, dont les cryoglobulinémies, sous le titre de "dysglobulinémies malignes hémorragiques".

En effet si certaines cryoglobulinémies symptomatiques de myélomes s'accompagnent de troubles liés au froid, d'autres sont dominées par le syndrome hémorragique.

Les observations choisies dans la littérature nous ont fait parcourir, au cours d'états myélomateux divers, des tableaux sémiologiques très variés :

- Certains témoignent d'une intolérance marquée au froid et se manifestent par l'association de phénomènes vasculaires et de symptômes hémorragiques : observations n° 11, 12, 13, 14 et 15.

- D'autres s'objectivent par des troubles dermatologiques indépendants de la température, associant phénomènes vasculaires et hémorragies : observation n° 16
ou par des érythèmes : observations n° 17, 18, 19
ou par une pigmentation avec desquamation : observations n° 20 et 21.

OBSERVATION N° 11

WINTROBE M.M. et BUELL M.V. 1953 (d'après FAYOLLE)

Il s'agit d'une femme de 56 ans, admise en décembre 1931, pour des douleurs de l'épaule droite, une extrême sensibilité au froid des extrémités et un état dyspnéique. Exitus en mars 1962.

Dans les antécédents, fréquentes migraines. Les douleurs surviennent en août 1930, d'abord cervicales droites, par crises. Puis lombaires droites suivies de peu par un zona de même localisation s'accompagnant en 1931 d'une altération de l'état général. En août 1931 les symptômes cutanés complètent le tableau clinique : pour la première fois la malade remarque des marbrures des bras et des membres inférieurs avec taches cyanotiques et livides des doigts, des orteils et du nez. Elle accuse en outre des accès douloureux des mains, des pieds et même de la langue avec pâleur et refroidissement, d'apparition brusque. Ces signes sont aggravés par le froid et l'humidité. En septembre 1931, des épistaxis sont signalées, se répétant d'une façon intermittente, moyennement abondantes. Enfin la malade se plaint de dyspnée d'effort. En novembre 1931 on fait le diagnostic de syndrome de RAYNAUD typique. Découverte de modifications du fond d'oeil avec thrombose de la veine centrale de la rétine, des deux côtés. Examens sanguins et urinaires sont normaux. Radiographies des hanches et des épaules : normales.

En décembre 1931, la malade fait une crise douloureuse lombaire violente avec hématurie. Elle maigrit rapidement. Sa vision devient de plus

en plus faible. Les épistaxis se reproduisent, de même que les crises d'engourdissement et de pâleur des extrémités.

A l'examen, l'attention est attirée, chez cette malade à l'aspect pseudo-acromégalique, dyspnéique et abattue, par les modifications cutanées qui sont de deux ordres : d'une part le nez, les lèvres, la langue et les gencives sont fendillées et recouvertes de croûtes de sang désséché. Des ecchymoses, et quelques hématomes sous-cutanés se voient aux extrémités et sur l'abdomen. D'autre part, la peau du visage, des mains et des pieds, présente un véritable aspect livédoïde. Les plages décolorées alternent avec les traînées rougeâtres qui s'accentuent et prennent un caractère papuleux sous l'influence d'une application froide. Les lésions s'atténuent à la chaleur. Cependant les extrémités sont toujours bien irriguées et les pulsations artérielles normales. Le frottement de la peau ne provoque ni érythème ni pâleur. Le signe du lacet est nettement positif. L'épaule droite, oedématiée, très douloureuse, n'est pas mobilisable. Le foie, la rate débordent nettement les fausses côtes. Le reste de l'examen général est sensiblement normal. Dans le sang : hypoprotéinémie à 11,9 g %. Anémie et présence de quelques métamyélocytes. Plaquettes : 146.000. T.S., T.C. et temps de rétraction du caillot : normaux. L'auteur décrit des anomalies physiques du plasma qui flocule en une substance gris-jaunâtre au frigidaire et se liquéfie à température ordinaire. Le phénomène est constamment réversible. L'examen des urines est constamment négatif. Au fond d'oeil, il est noté des hémorragies étendues de la rétine avec veines dilatées, artères grèles et brillantes surtout à droite. Radios : fractures pathologiques col de l'humérus droit, zones de raréfaction osseuse des omoplates. Des lacunes crâniennes : sur l'os iliaque droit. Colonne et côtes : normales.

L'état général s'aggrave et la malade meurt le 17 mars 1932.

A l'autopsie : le diagnostic est celui de myélome osseux à plasmocytes.

***

En résumé les caractères physiques du sérum affirment l'existence d'une cryoglobuline. Son association avec un myélome semble être, dans cette observation, le premier cas mondialement décrit. La séméiologie clinique des manifestations au froid associe non seulement livédo, syndrome de RAYNAUD, formations urticariennes, mais aussi épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, hématomes et hémorragies rétiniennes. Cette symptomatologie typique d'une cryoglobulinémie est survenue 6 mois avant l'existus.

OBSERVATION N° 12.

HANSEN M.F. et FABER M. 1948 (d'après FAYOLLE).

Femme de 48 ans hospitalisée de septembre 1943 à mai 1944, date de l'exitus. Les troubles ont débuté chez cette malade 9 mois plus tôt. Ils sont constitués par des accès de pâleur douloureuse avec engourdissement des doigts, déclenchés par le froid. En même temps apparaissent des placards rosés ou rouge vif sur le dos des mains. Peu de temps après ces phénomènes gagnent les orteils, les pieds et, peu à peu, le nez, le lobe des oreilles les joues et les lèvres. Vers le mois de Juin 1943, la malade voit se développer, déclenchées par une baisse de température ou des bains froids, de larges plaques bleuâtres, froides au toucher, douloureuses siégeant sur le tronc et les jambes. Après quelques jours, des ecchymoses sous-cutanées remplacent ces placards bleuâtres. Tous ces signes dûs au froid, disparaissent par le réchauffement des parties du corps intéressées. Le matin les coudes sont bleu pâle si la malade les a laissé découverts pendant la nuit. Protégés, ils restent de coloration normale. Vers la fin juillet, les troubles s'aggravent au point que la malade est obligée de prendre plusieurs bains chauds au cours de la journée. En septembre 1943, à l'hôpital, on note les faits suivants : les crises vaso-motrices des doigts sont obtenues par exposition simple à la température atmosphérique. Les doigts après un court temps de latence commencent à bleuir, puis deviennent froids douloureux et blancs. Par application progressive de froid sur une partie quelconque du corps, on observe, à la limite de la zone cutanée étudiée, un halo, qui passe par des colorations variables : rouge, puis rougeâtre, bleuâtre, blanc jusqu'à la teinte franchement livide. Lorsque le froid persiste : érythème, cyanose et lividité se combinent en un dessin géographique, tandis que les douleurs deviennent intolérables. Le bain d'eau chaude fait régresser ces perturbations et l'on assiste à la coloration inverse de la peau avec hyperpulsatilité des artérioles distales. Les pouls artériels, difficiles à percevoir pendant la crise, paraissent normaux entre celles-ci. L'index oscillométrique présente des modifications parallèles.
A noter que l'examen révèle en outre de larges placards bleuâtres de la dimension d'une paume de main, surélevés, aux fesses et aux cuisses qui ne disparaissent pas à la chaleur.

Aux divers hémogrammes les G.R. oscillent entre 3.700.000 et 3.270.000 Les G.B. entre 5.600 et 3.200. La vitesse de sédimentation est à 4-6 mm. Mais lors de la ponction veineuse, l'attention est attirée par l'extraordinaire viscosité du sang et l'existence de petits corps blanchâtres, perlés, ayant une affinité pour les colorants métachromatiques et le rouge Congo. La viscosité disparaît à la température de 40°C. de même que le précipité perlé. A la température ambiante : Albumine : 5,2 % à 40°C : 3,96. Globulines à la température ambiante : 1,5 à 40°C : 4,2 dont 2,25 % de globulines précipitables par le froid. Il existe donc une cryoglobuline. Hypofibrinogènie entre 0,70 et 0,72. Dans les urines, pas d'albumose de BENCE-JONES. Les radios osseuses ne montrent rien de particulier. Les auteurs soulignent une "fibrose pulmonaire" à la radiographie. Durant l'hospitalisation, l'état s'aggrave. Dès octobre 1943, la malade tient constamment sa tête sous les couvertures et demande sans cesse des bains chauds de tout le corps ou des mains, de plus elle accuse de fréquentes sensations d'oppression précordiale. Au début de février 1944 la

vision se brouille et baisse rapidement pendant que des épistaxis répétées, des céphalées frontales, une perte de goût pour les aliments froids compliquent le tableau clinique. Au fond d'oeil : il existe d'importantes modifications : thrombose des veines centrales de la rétine, veines et artères irrégulières, hémorragies et exsudats sur la rétine. A l'électrocardiogramme : inversion de l'onde T. Puis en avril 1944 : surdité et cécité. Des taches ecchymotiques recouvrent la pointe du nez les joues et le bras droit. En Mai 1944 la malade meurt cachectique.

A l'autopsie : moelle, rate, ganglions, espaces portes hépatiques présentent histologiquement une infiltration extrême de cellules qui ont le caractère de plasmocytes. Reins, ovaires amygdales sont moins envahis.

***

En résumé la symptomatologie au froid est ici particulièrement intense comprenant : syndrome de RAYNAUD, placards érythémateux, zones de cyanose et de lividité, ecchymoses et hématomes et frilosité extrême. Ces signes s'accompagnent tardivement d'un syndrome hémorragique, de cécité et de surdité. Cette symptomatologie, ayant débuté un an et demi avant l'exitus a révélé une "leucémie à plasmocytes aleucémique" selon les auteurs et que nous rangerons dans les cryptoleucoses à plasmocytes.

OBSERVATION N° 13

BARR D.P. READER G.C. WHEELER Ch. 1950 (d'après FAYOLLE)

Il s'agit d'un homme de 58 ans, hospitalisé en septembre 1947, présentant depuis un an, asthénie et, à l'exposition au froid, une pâleur marbrée des oreilles, du nez et des mains avec engourdissement douloureux des doigts. Il signale des hémorragies hémorroïdaires répétées, des gingivorragies et des épistaxis, ainsi qu'une baisse de la vision. Il est hospitalisé en décembre 1947 : examen : cyanose de la face avec innombrables dilatations capillaires. Les pieds et les mains sont de coloration et de chaleur normales. Cependant si on élève les jambes une blancheur excessive des téguments se développe. Lorsque au contraire on les laisse pendre, la peau se recouvre de marbrures avec alternances de zones livides et cyanosées et apparition du réseau capillaire sous-cutané. Les jambes étant à l'horizontale, tout redevient normal. L'application de glace sur les mains déclenche des phénomènes analogues. Les pouls artériels sont bien perçus. L'examen oscillométrique est normal. L'examen clinique ne révèle pas d'anomalies notables. A l'hémogramme légère anémie T.S., T.C. : normaux. Rétraction du caillot après 13 heures. Plaquettes :

nombre normal. Lors d'une ponction veineuse, des anomalies physiques du sang sont suspectées. La prise de sang n'est possible qu'avec une seringue préalablement chauffée. Sur les lames le sang s'étale mal et les hématies s'agglutinent en rouleaux. La vitesse de sédimentation nulle à température ordinaire est très rapide à 37°C. Tous ces éléments sont en faveur de la présence dans le sérum d'une cryoglobuline. Protéines totales : 15,2 g %. Albumine : 4,2. Globulines : 11 dont 8,9 précipitable au froid. A l'électrophorèse il existe une augmentation du pic des α-globulines avec fractions β et γ plus basses que normalement. La cryoglobuline se présente comme une protéine homogène apparentée aux γ-globulines du point de vue électrophorétique.

Médullogramme : 42 % de cellules plasmocytaires myélomateuses. Albumose de BENCE-JONES dans les urines. Radios : lacunes du crâne. Fond d'oeil : veines dilatées. Signe du croisement. Rétine oedémateuse parsemée de petites hémorragies à centre blanc. De décembre 1947 à mars 1948, épistaxis et gingivorragies se reproduisent sans cesse. Surdité bilatérale progressive. Transfusions répétées. Les hémorragies capricieuses deviennent profuses pendant les six derniers mois. Moelénas alternant avec des saignements du nez et des gencives. Puis hématurie. Puis surdité totale et vision nulle. Le malade meurt le 17 décembre 1948 dans un tableau de bronchopneumopathie aiguë.

A l'autopsie : myélome osseux évident. Histologie : moelle osseuse envahie par des cellules plasmocytaires monstrueuses de type myélomateux. Ces cellules présentent des inclusions de substance colloïde éosinophile. Rate, ganglions sont envahis en quantité moindre.

***

En résumé il s'agit d'un myélome typique révélé 2 ans avant l'issue fatale par des signes d'intolérance au froid à type de syndrome de RAYNAUD, de placards cyanotiques et de "livédo méchanica". Cependant ce tableau est dominé par un syndrome hémorragipare important, atteignant de façon diffuse les muqueuses digestives, nasales, oculaires et probablement labyrinthiques.

OBSERVATION N° 14.

RORVIK K. 1950 (d'après FAYOLLE).

Cette homme de 53 ans, au cours de l'hiver 1946, accuse un oedème du visage et des mains lors de l'exposition à un froid violent. Il signale, dès cette période, qu'il lui suffit de saisir un objet froid pour constater un oedème immédiat de la main. Ce syndrome s'aggrave et se complète par l'apparition de douleurs aux mains, aux oreilles, provoquées par un froid même relatif. Enfin une hyperesthésie se démasque à la pression des os, puis devient permanente aux extrémités et à la partie déclive du tronc. Ces zones cutanées hyper-

esthésiques acquièrent peu à peu une coloration bleuâtre, cyanique et trois semaines avant l'hospitalisation (en août 1948) s'installe une ulcération torpide sur la peau de la partie basse de l'abdomen. Durant cette même période l'ingestion froide d'ice-cream provoque un oedème des gencives, de la langue et des joues tel que le malade redoute l'étouffement. Pour la première fois des épistaxis sont signalées. Le malade insiste tout particulièrement sur le fait que tous les phénomènes décrits ont une tendance régressive à la chaleur.

L'examen révèle sur les oreilles, la main gauche, le pied droit, le long des crêtes iliaques, à la face postérieure des cuisses, des surfaces irrégulières, bleuâtres, nécrotiques, déprimées en leur centre et recouvertes de croûtes brunes. La peau de l'abdomen, violacée, dans sa partie inférieure est le siège d'une ulcération de 3 à 4 cm. de diamètre. Les deux jambes sont recouvertes de nombreuses pétéchies avec pigmentation ocre. Sur le tronc dans le tissu cellulaire sous-cutané, il existe quelques nodosités de la dimension d'une noisette que le malade a remarquées depuis plus de 30 ans. Hémogramme, plaquettes, T.S., T.C., et résistance osmotique sont normaux. Myélogramme 8 % de plasmocytes identiques aux cellules myélomateuses, parfois groupés. Vitesse de sédimentation : 1 mm à température ordinaire tandis qu'à l'étuve elle passe à 119.

Il a été trouvé dans le sérum qui, à 22°C. se transforme en un gel gris-blanc, une quantité importante de cryoglobuline. Le taux des protides oscille entre 10,2 et 10,5. Albumine : 3,6 à 1,8. Globulines : 6,6 à 8,6.

Le taux des pseudo-globulines = 1,3, euglobulines : 7,04. Firbinogène : 0,45. Radios : images osseuses de type myélomateux sur les côtes, les vertèbres lombaires et dorsales. Le 11 octobre 1948 : l'état général décline. Des ulcérations apparaissent sur les oreilles, les avant-bras, les mains, les cuisses, l'abdomen ; les jambes sont le siège de nouvelles poussées de purpura.

L'examen rhinologique montre une ulcération de la cloison avec perforation. Pas de modification hématologique, mise à part une discrète anémie. A la fin d'octobre le traitement radiothérapique n'a pas donné de résultats sensibles. A la suite d'un lavement froid s'installe un iléus paralytique s'accompagnant d'hypothermie. Puis mort un mois après dans un tableau d'aplasie médullaire, douleurs osseuses.

Autopsie. Histologie révèle : envahissement de la moelle osseuse par une prolifération cellulaire constituée uniquement de plasmocytes avec nombreuses atypies nucléaires et mitoses fréquentes. Les côtes et les vertèbres sont envahies également. Une tumeur thoracique sous-cutanée présente un aspect tumoral comparable à celui de la moelle des os. Le fragment de la peau de l'abdomen : le bord de l'ulcération est constitué par un tissu de granulation simple avec nécrose du tissu graisseux et quelques rares éléments plasmocytaires normaux. Rate, masses épiploïques ganglionnaires sont envahis. Les colorations spéciales pour la recherche des dépôts amyloïdes sont négatives (peau, rate, rein).

***

En résumé les signes cutanés d'intolérance au froid, révélateurs d'un myélome, sont apparus 2 ans avant l'exitus. Il s'agit d'oedèmes de type allergique, de poussées purpuriques laissant une pigmentation ocre des jambes, d'ulcères localisés non seulement aux régions découvertes mais encore aux régions possédant un important panicule adipeux.

***

OBSERVATION N° 15.

THIERS H. COLOMB D. FAYOLLE J. MOULIN G. CHASSARD A. 1958.

Il s'agit d'un homme de 73 ans dont le père serait mort d'un mycosis fongoïde. A l'âge de 63 ans apparaissent les premiers éléments d'un purpura qui s'accompagnent de phénomènes nécrotiques limités. Ils siègent tour à tour aux pieds, sur les coudes, la lèvre inférieure, les oreilles, et guérissent en laissant des cicatrices pigmentées, et de petites mutilations limitées au bord libre des oreilles. Leurs récidives sont nombreuses au cours de ces dix années mais ne gênent pas le malade.

A l'âge de 69 ans apparaît un syndrome de RAYNAUD bilatéral que déclenche la moindre exposition au froid. Un peu plus tard on découvre une opacité radiologique dans le sommet de FOWLER qui semble due à une sténose d'origine extrinsèque de la bronche lobaire inférieure, mais l'opacité régresse et disparaît en quelques mois. Puis le malade est opéré pour un adénome prostatique et entre le 27 janvier 1958 à la clinique dermatologique du Professeur THIERS. Il s'agit d'un vieillard à l'état général médiocre qui se plaint de douleurs épigastriques, de phénomènes douloureux dans le pied et le genou droits, mais surtout de crises de syncopes locales au niveau des doigts déclenchées au froid et par le fait de laisser les mains hors des draps.

A l'examen : il présente un purpura de disposition réticulaire à caractère nécrotique avec les cicatrices pigmentées des éléments anciens, au niveau du moignon de la cuisse gauche, sur les avant-bras et les coudes. On observe, de plus, quelques éléments nécrotiques sur les lèvres, la langue, le voile du palais et les oreilles, dont les bords sont déchiquetés par les nécroses parcellaires antérieures. Le malade est apyrétique. L'examen clinique est normal, mis à part une diminution de l'indice oscillométrique des deux avant-bras et de la jambe. D.T.A. :14/7. Signe du lacet : - Urines : 0,10 g/l albumine. Pas de BENCE-JONES. G.R. : 3.290.000. G.B. : 6.800. Hb : 47 %. V.G. : 0,71. Hémostase : T.S. augmenté mais les autres examens sont sensiblement normaux. Existence d'une cryoglobuline.

Electrophorèse : protides totaux : 54 g/l. Augmentation des α_2

Albumine : 47,2. α_1 : 8,4. α_2 : 24,2 β : 12,5. γ : 7,7.

Le glucoprotéinogramme confirme la forte augmentation de la fraction : α_2
Radiographies : os plats et longs sont décalcifiés et criblés de petites géodes. Myélogramme : plasmocytose très importante presque exclusive.

Biopsie cutanée des éléments purpuriques : les lésions consistent en blocs hyalins homogènes donnant l'aspect de sang laqué qui obstruent les capillaires du derme superficiel, sans que l'on trouve de cellules ni dans la masse ni autour des vaisseaux. Cet aspect peut-être considéré comme caractéristique des lésions cutanées de type purpurique survenant au cours des hyperprotidémies à cryoglobuline. Le malade est décédé le 11 février 1958 d'une pneumonie. L'autopsie a vérifiée la myélomatose.

***

En résumé il s'agit d'une cryoglobulinémie prenant le masque d'un purpura nécrotique révélant et ayant précédé un myélome osseux d'une dizaine d'années. Le tableau se complète ensuite par un syndrome de RAYNAUD typique.

***

OBSERVATION N° 16.

BRAUMAN J. DURET R. BRAY G. 1956.

La malade âgée de 68 ans, sans passé pathologique notable, voit apparaître en octobre 1954 les premières manifestations de sa maladie. Il s'agit d'une petite ecchymose localisée au mollet droit ; une lésion identique apparait un mois plus tard au mollet gauche. Ces lésions s'étendent et les plaques ecchymotiques montrent par endroit des placards de sphacèle.

En mars 1955, les avant-bras sont envahis par une poussée profuse d'éléments purpuriques se superposant à une cyanose marquée. Les mois suivants les membres inférieurs se couvrent de plaques violacées alternant avec des taches livides. Les zones ulcérées et les nécroses s'étendent et la malade doit être hospitalisée en septembre 1955. Elle se plaint de prurit, de douleurs intolérables aux membres inférieurs, les mouvements des chevilles et des genoux sont très limités et la marche est impossible. Par ailleurs il n'y a ni céphalées, ni arthralgies, ni douleurs osseuses. La patiente ne signale pas de troubles visuels, elle présente des épistaxis et des gingivorragies de peu d'importance. Le froid n'accentue pas cette symptomatologie. La malade est amaigrie et subfébrile. L'examen est par ailleurs normal.

Examens complémentaires. Les radiographies montrent une raréfaction osseuse généralisée sans destruction nette ni géode. E.C.G. peu perturbé. F.O. : normaux. G.R. : 3.300.000 ; sans rouleaux formation. G.B. 11.200. Plaquettes : 400.000. Myélogramme : 25 % plasmocytes myélomateux. Urines normales. B.W. : négatif. Vitesse de sédimentation : 65 mm.

Protides totaux : 86 g/l. Cryoglobuline : 14 g‰. (A la phase finale de la maladie la cryoglobuline est à 20 g et les protides totaux sont à 80 g). Albumine : 37 %. α_1 : 6 %. α_2 11 %. β = 16 %. γ-globuline 30 %. La cryoglobuline se comporte immunologiquement comme une γ-globuline normale. Dans le plasma et dans le sérum il apparaît des cristaux à forme de parralélépipède rectangle dans le culot de centrifugation. Recherche d'agglutines froides : négative.

Evolution. Sous traitement de Prednisone on assiste à une amélioration de l'état cutané, mais aucune action sur l'état biologique ; au myélogramme chute de la plasmocytose. Un an plus tard, alors que la malade était sous traitement il y a une reprise des lésions cutanées : ulcérations, livédo, erythrocyanose s'étendent. Des zones de nécrose se forment avec de petites hémorragies. Exitus le 25 juillet 1956. A l'autopsie : embolie pulmonaire massive, hépatomégalie, rein myélomateux.

Examen histologique. Artères cutanées (limite derme-hypoderme) : thrombosées (des leucocytes sont marginés en quelques points, infiltrant la paroi artérielle). Sur les coupes adjacentes : la thrombose se détache progressivement de la paroi vasculaire pour occuper une situation axiale et se revêtir de cellules endothéliales (aspect polypeux particulièrement apparent sur les sections transversales des artères). Dans l'hypoderme, artérioles entièrement nécrosées. Pas de phénomènes inflammatoires au voisinage des lésions, peut-être en rapport avec le traitement hormonal.

L'épiderme présente des décollements de la couche cornée ou de tout le revêtement épithélial lorsque celui-ci est nécrosé, le derme prend un aspect déshabité par suite de la dispersion des fibrocytes et de la dégénérescence des muscules pilo-érecteurs. Le collagène prend un structure hyaline. Les capillaires dermiques sont nécrosés. Dans les secteurs adjacents on rencontre des capillaires fortement ectasiés et en prolifération. Ils sont vraisemblablement responsables des lividités cutanées observées macroscopiquement. Les ulcérations cutanées constituent une complication de la phlycténisation et ne modifient que peu le tableau histologique. Les réactions inflammatoires restent minimes et superficielles. Les mêmes lésions artérielles se constatent, que la peau soit ou non ulcérée. D'autre part il existe dans l'hypoderme des artères à paroi hypertrophiées et infiltrées de leucocytes ; ces lésions sont secondaires aux réactions inflammatoires produites par l'ulcération.

***

En résumé il s'agit d'une symptomatologie clinique de cryoglobulinémie ayant duré moins de deux ans et révélatrice d'une réticulose à plasmocytes. Les signes cliniques sont représentés non seulement par des ecchymoses, un purpura profus, un livédo, mais surtout par des ulcérations et des zones de nécroses. Ces lésions, qui ne sont pas directement liées au froid, démontrent l'importance de la précipitation intravasale liée à la seule hyperviscosité sanguine.

OBSERVATION N° 17.

HARVIER P. TURIAF J. DELBARRE F. 1953.

Il s'agit d'une femme de 69 ans, venue consulter en février 1953 pour un placard érysipélateux de la face récidivant pour la seconde fois. En fait depuis deux ans elle accuse des épistaxis, une sensibilité au froid avec syndrome de RAYNAUD, et a présenté, un an auparavant, un gonflement des gencives, une éruption cutanée prurigineuse localisée à la lèvre et aux paupières de caractère eczématiforme, des hématomes spontanés des membres et une éruption de type érysipélateux apparaissait pour la première fois en septembre 1952. Un gonflement rougeâtre du nez apparaît remplacé bientôt par, sur la joue gauche, un placard érythémateux surélevé, de 3 cm de diamètre, à contour mal limité, indolore, légèrement prurigineux ; celui-ci s'étend rapidement à la totalité de l'hémiface et déborde sur l'aile droite du nez. Une température à 38° accompagne ces phénomènes. Ce placard guérit sous antibiothérapie en deux jours tandis que s'installent un oedème modéré et une éruption erythémateuse et prurigineuse aux jambes. Puis il apparaît un purpura pétéchial des membres inférieurs, des gingivorragies, des panaris. En février 1953 ce placard érysipélateux récidive : il s'agit d'une plaque érythémateuse, infiltrée, cuisante, à limites imprécises, avec oedème de la paupière, sans bourrelet périphérique ni fièvre. On découvre alors l'existence d'une hyperglobulinémie et d'une cryoglobulinémie. La malade est traitée par les hémostatiques et la vitamine K_1. Elle va présenter de temps en temps dans les mois qui suivent de petits saignements nasaux et buccaux, un ictère intense en août 1954, une poussée d'oedème des membres inférieurs en octobre. En novembre l'altération de l'état général nécessite une première hospitalisation.

L'examen révèle un amaigrissement important, une pâleur avec subictère conjonctival, des épistaxis fréquents, une dermite ocre des jambes, un gros foie mais ni spléno ni adénomégalies et absence de signes osseux cliniques et radiologiques. La malade accuse, en outre une surdité progressive, des vertiges et une baisse de l'acuité visuelle. Le fond d'oeil montre une rétine oedémateuse avec exudats et hémorragies, et veines aplaties. Examens de laboratoire : G.R. : 2.140.000. G.B. : 10.000 avec lymphocytose. Plaquettes : 102.000. Taux de prothrombine : 35 % mais T.C. et test de tolérence à l'héparine : sub-normaux. Myélogramme : pas de plasmocytose. Vitesse de sédimentation : 154 mm/1re heure. Protides totaux : 115 g/l.

Pic γ d'allure myélomateuse à l'électrophorèse. Présence de cryoglobuline .

Sous traitement (hydrocortisone et transfusions) on assiste à une rémission. La malade meurt en septembre 1956. L'autopsie confirme le myélome et montre histologiquement une amylose pulmonaire et rénale.

***

En résumé l'évolution de ce myélome, ou de cette réticulose à plasmocytes, a été émaillée d'accidents dermatologiques révélateurs ayant pré-

cédé de 5 ans l'exitus et représentés par trois sortes de manifestations : hémorragiques, réactionnelles (placards érysipélateux, éruptions prurigineuses eczématiformes ou d'allure érythémateuse) et vaso-motrices (syndrome de RAYNAUD).

***

OBSERVATION N° 18.

LIEVRE J.A. CAMUS J.P. LEVY R. BADIN J. BESSIS M. TESSIER F. 1961.

La malade âgée de 62 ans est hospitalisée en février 1960 pour un syndrome associant une fièvre entre 39° et 39°,5, de vives arthralgies et un purpura. Elle souffre depuis 1948 d'arthralgies avec signes locaux inflammatoires et fièvre, auxquelles s'ajoutent des manifestations cutanées faites de taches érythémateuses et de petits éléments purpuriques. Cette maladie évolue par poussées irrégulières survenant plusieurs fois par an malgré les divers traitements. A l'examen, lors de l'hospitalisation, la malade est pâle et fébrile, cependant l'état général est assez bien conservé. Les signes cutanés sont de deux types :

a) des petits placards dermo-épidermiques de 5 à 10 mm de diamètre, à contour irrégulier et déchiqueté, roses, rouges ou bruns, légèrement indurés ; ils s'effacent à la pression et deviennent rouge foncé après la pose d'une vessie de glace.

b) Un purpura fait de pétéchies de 2 à 3 mm de diamètre, retrouvé sur tout le corps. Les muqueuses sont normales. Les manifestations articulaires associent des douleurs à la mobilisation des orteils et des chevilles, une légère tuméfaction des articulations métacarpo-phalangiennes, une hydrarthrose bilatérale. Cet ensemble clinique faisait penser à une polyarthrite chronique évolutive. L'examen clinique était par ailleurs normal.

Examens complémentaires : G.R. : 2.330.000. G.B. : 5.700. Plaquettes : 250.00. Absence d'agglutinines froides. Myélogramme : presque exclusivement constitué par des cellules de la série plasmocytaire, intermédiaires entre les cellules réticulaires, les plasmoblastes, et les plasmocytes jeunes. Les radiographies du crâne montrent des lacunes multiples de type myélomateux, et une déminéralisation diffuse du squelette. Vitesse de sédimentation : 158 mm A l'électrophorèse il existe une globuline anormale de mobilité γ et l'immuno-électrophorèse objective une augmentation considérable des globulines lentes avec présence de globulines anormales. Fonctions rénales : normales. Pas de BENCE-JONES dans les urines. Hémocultures négatives. Fond d'oeil : normaux. Biopsie cutanée d'un élément maculeux : pas de lésion objective. Protides totaux : 93 g par litre. (35 g d'albumine et 58 g de globulines). Il apparaît une cryoglobuline (cristaux visibles dans le sérum à partir de + 25°). Sous cortisone l'état de la malade s'améliore.

***

En résumé cette observation fait état d'une symptomatologie évoluant depuis 12 ans et révélatrice d'un myélome multiple. La maladie a évolué sur un fond d'arthralgies et de manifestations cutanées à type d'érythèmes et de purpura, imputables à une cryoglobulinémie.

***

OBSERVATION N° 19.

KINGERY F.A.J. MONTES L.F. 1958.

L'histoire de ce malade, âgé de 58 ans, débute en novembre 1956, à l'occasion d'une partie de chasse, par une douleur causalgique au niveau de la cuisse et la formation de phlyctènes. Des lésions semblables apparaissent successivement sur les deux jambes, les avant-bras, mais rien sur les paumes, les plantes ni la muqueuse buccale.

Pendant trois mois il est traité par corticothérapie et sulfapyridine sans amélioration notable. Avant cette éruption il n'avait pris aucun médicaments ni sulfamides..

En mars 1957 : il présente des bulles, intactes et fragiles, disséminées sur les extrémités, avec signe de NIKOLSKY nettement positif. La biopsie d'un élément jeune révèle une bulle sous-épidermique sans acantholyse évidente, compatible avec le diagnostic d'érythème polymorphe bulleux ou de maladie de DUHRING-BROCQ.

Il est traité alors par 30 mg par jour puis 45 mg de Prednisolone sans résultat. Le malade est alors hospitalisé en mars 1957 pour une série d'examens complémentaires, l'examen clinique étant normal.

Hémogramme : normal. Albuminurie importante mais bilan rénal normal.

Radiographies : pas de modification.

Malgré le traitement (Prednisolone et Sulfapyridine) de nouvelles bulles apparaissent nécessitant une deuxième hospitalisation en avril 1957.

De nouvelles lésions continuent à apparaître sur le tronc et les extrémités tandis qu'une pigmentation marquée survient au niveau des anciennes bulles.

Le diagnostic de maladie de DUHRING-BROCQ atypique est soulevé. Les examens complémentaires sont inchangés. On remplace la Sulfapyridine par la Sulfoxone.

Deux mois plus tard le malade est réhospitalisé une troisième fois devant une nouvelle poussée. Il est alors très fatigué et a maigri. De nouvelles bulles sont apparues sur la peau en apparence normale, pâle, avec signe de NIKOLSKY toujours positif.

Hémogramme : 2.700.000 G.R. 6.050 G.B. Vitesse de sédimentation : 26 mm/1re heure. Albuminurie : +++ Pas de BENCE-JONES dans les urines. Protides totaux : 82,9 g/l.

Electrophorèse : Albumine : 33,59 % Globulines : 66,42 %

α_1 : 4,43 % α_2 : 8,70 % β_1 : 50,69 % β_2 : 1,07 % γ : 1,53 %

Les autres investigations hématologiques permettent de diagnostiquer un myélome : grand nombre de plasmocytes avec noyaux multiples au myélogramme. Des traces de cryoglobuline sont retrouvées dans le sérum.

Radiographies du squelette : aucune lésion.

On institue un traitement à l'Uréthane en juin 1957 puis reprise de la corticothérapie.

Dernière hospitalisation en octobre 1957 : le malade est cachectique et dyspnéique, avec gros foie, anémie, élévation de l'urée sanguine, de l'albuminurie et de la cylindrurie.

Le malade meurt d'une insuffisance rénale.

A l'autopsie on trouve une infiltration plasmocytaire du foie, des nodules lymphatiques du médiastin. Des plasmocytes anormaux étaient retrouvés avec une certaine abondance sur un fragment osseux bien qu'aucune lésion osseuse, même discrète, ne fût retrouvée. Le rein n'est pas myélomateux.

***

En résumé cette dermatose bulleuse caractérisée par des éléments sous-épidermiques sans acantholyse, survenue au cours d'une cryptoleucose à plasmocytes, sans lésions osseuses, dont l'évolution n'a duré qu'un an, peut être rattachée à un érythème polymorphe dont la cryoglobuline, à l'état de simples traces, pourrait en être responsable.

***

OBSERVATION N° 20

BLADES A.M. 1951 (d'après FAYOLLE)

Malade de 64 ans, hospitalisée en janvier 1950 pour une dermatose généralisée. La dermatose existe depuis un an. Le diagnostic de phrynodermie

avait été porté en raison de la diminution du taux sanguin de la vitamine A et de l'action favorable quoique passagère d'un traitement vitaminique. Dans les dernières semaines de 1949, l'état cutané subit une aggravation.

A l'examen : état général assez bien conservé. La peau est particulièrement sèche, squameuse et présente de larges zones mal limitées de coloration foncée. Bilan clinique : négatif. Une cryoglobuline est soupçonnée devant la constatation d'anomalies physiques du plasma : dépôt du sérum en deux couches et autoagglutination des hématies. Sa recherche est positive. Protidémie : 120 g/l. Albumine : 38 g/l. Globuline : 82 g/l.

α : 18 % β : 12 % γ : 70 %

Vitesse de sédimentation : élevée. Electrophorèse nette élévation des γ-globulines. Anémie modérée. Urines : albumine discrète sans albumose de BENCE-JONES. Médullogramme : prédominance de cellules plasmocytaires de type myélomateux. Ostéoporose généralisée. Mort en février 1950 dans un tableau de pneumopathie aiguë.

A l'autopsie la moelle est uniformément envahie par les plasmocytes. Les poumons sont le siège d'une bronchopneumonie.

***

En résumé il s'agit d'une myélomatose décalcifiante diffuse révélée par une cryoglobulinémie vraisemblablement importante. Le masque d'emprunt de l'affection a été une dermatose généralisée, apparue un an avant l'exitus, étiquetée phrynodermie à son début, et qui associait une xérodermie et une pigmentation circonscrite par endroits, sans autre phénomène vasculaire.

***

OBSERVATION N° 21.

MISCHENKO A.S. 1963.

Cette malade hypertendue, âgée de 52 ans, présente à l'occasion d'une pyélonéphrite, une aggravation de l'état général, avec fièvre, frissons, gingivorragies, soif, disparition de l'appétit, sécheresse et desquamation de la peau. Le traitement est sans effet et 3 mois après la malade présente une paraplégie avec rétention d'urines évoquant une tumeur du rachis. Les examens complémentaires : anémie, accélération de la vitesse de sédimentation, hyperprotidémie avec hyper-γ-globulinémie, protéinurie et cylindrurie, plasmocytose au myélogramme et dans le sang circulant, et lésions radiographiques des os du crâne et des côtes permettent le diagnostic de myélome. Le traitement (chimiothérapie, hormonothérapie, transfusions) n'améliore pas la malade. On notait toujours état ichtyosiforme du tégument avec sècheresse et desquamation marquées, de larges escarres de décubitus, avec hémorragies, considérées comme la consé-

quence de troubles trophiques neuro-vasculaires. Les gingivorragies s'intensifiaient. Il existait une soif intense, une adynamie une hypotonie. Enfin il apparaissait une pigmentation jaunâtre des éminences palmaires, et des râles bronchiques à l'examen. Le sang ne pouvait alors être prélevé qu'avec une aiguille chauffée à 45°. Il existait une hyperprotidémie (augmentation importante des γ-globulines) et une cryoglobulinémie importante. La malade mourut rapidement dans un tableau d'insuffisance cardiaque. L'autopsie confirma le diagnostic de myélome généralisé avec lésions rénales. Dans la moelle osseuse il existait des éléments plasmoblastiques et réticuloplasmocytaires.

***

En résumé il s'agit d'un état pathologique du tégument, avec sécheresse, desquamation et pigmentation, révélateur d'une cryoglobulinémie avec gingivorragies, au cours d'un myélome dont l'évolution a été extrêmement rapide. Cette observation, comme la précédente, n'est pas sans évoquer la possibilité d'un syndrome fruste ou incomplet de GOUGEROT-SJOEGREN.

oOo

COMMENTAIRES.

FREQUENCE.

La fréquence des cryoglobulines observées au cours du myélome est diversement appréciée selon les auteurs et surtout selon les dates auxquelles correspondent ces articles, les cryoglobulines étant recherchées plus soigneusement depuis une dizaine d'années.

SNAPPER sur 17 cas de myélome, et BARR, sur 14 cas, notent un seul cas de cryoglobuline. NELSON et WEILL, sur 15 myélomes, en observent deux cas.

MISCHENKO, plus récemment, sur 75 plasmocytoses malignes, observe dans 15 cas, une cryoglobuline sérique.

Il faut estimer actuellement que 5 à 10 % environ des protéines myélomateuses possèdent cette propriété. Peut-être ces résultats sont-ils dus à un manque de recherche systématique au cours du myélome ? En effet les statistiques inverses semblent révéler une fréquence plus élevée de myélomes quand on recherche l'origine étiologique des cryoglobulines. BARR, sur 10 malades atteints de cryoglobulines observe 6 myélomes, PUTNAM, sur 8 cas de cryoglobulines, rapporte 6 myélomes et CROIZAT en note deux.

POLONOVSKI et DELBARRE estiment que le myélome rassemble 50 % des cryoglobulines symptomatiques.

Il est à noter que l'affection plasmocytaire maligne, au cours des cryoglobulinémies, se présente très souvent sous diverses variétés. Sur l'étude de onze observations que nous avons colligées il existait six maladies de KAHLER

typiques, une myélomatose décalcifiante diffuse et quatre crypto-leucoses ou "réticuloses à plasmocytes".

MISCHENKO, sur 15 cas, dénombre trois myélomes à forme plasmoblastique, six avec plasmocytes mûrs, deux réticuloses à plasmocytes, quatre formes mixtes.

De nombreuses autres affections partagent avec le myélome la propriété de pouvoir s'accompagner de cryoglobuline : certains états infectieux, parasitaires ou inflammatoires comme : endocardite bactérienne, néphrite chronique, paludisme, trypanosomiase, Kala-azar, cirrhose, ou d'autres affections malignes du système réticulo-endothélial : leucémie lymphoïde chronique, lymphosarcome, maladie de Hodgkin, épithéliomas divers, périartérite noueuse, polyarthrite chronique évolutive, lupus érythémateux, syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN, maladie de WALDENSTROM.

Les cryoglobulines essentielles sont peu fréquentes. Il n'est pas exceptionnel d'assister à la constitution d'une affection maligne plusieurs années après la découverte d'une cryoglobuline.

Du point de vue clinique, la fréquence des signes cutanés et de la tendance hémorragique au cours des cryoglobulines semble particulièrement importante par rapport aux autres symptômes cliniques.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.

Certaines lésions sont purement cutanées, vaso-motrices survenant au froid, ailleurs il s'agit d'un syndrome hémorragique prédominant. Notons que toute la pathologie cutanée au froid est loin d'être toujours liée à une cryoglobulinémie et réciproquement certaines cryoglobulinémies s'accompagnent de lésions non influencées par la température extérieure. (Observations n° 16 à 21).

FAYOLLE réunit les différentes manifestations au froid sous le terme d' "acroméloses a frigore" où tous les degrés du dysfonctionnement vasomoteur sont réalisés.

L'intolérance au froid, généralement très marquée, peut se manifester par de simples signes subjectifs avec paresthésies et douleurs, tel un malade de RITZMANN pour qui la marche pied-nus sur un plancher provoquait des engourdissements des pieds et des jambes ou une averse froide, un engourdissement de tout le corps.

Plus souvent cette sensibilité au froid s'accompagne de troubles vaso-moteurs, représentés soit par des éruptions érythémateuses, soit par des troubles circulatoires, soit enfin par des manifestations hémorragiques.

1 - Les manifestations de type allergique.

L'urticaire a frigore est couramment rencontré au cours des cryoglobulinémies essentielles, manifestation type de la réaction allergique à un agent physique.

Elle semble cependant peu fréquente au cours du myélome cryoglobulinémique. HILL rapporte un cas où l'urticaire est l'unique symptôme associé à une extrême sensibilité au froid et ayant précédé de 7 ans le diagnostic de myélome. Chez notre malade l'application d'un bloc de glace sur les téguments provoquait l'apparition de fines papules urticariennes. L'eodème fait également partie de la symptomatologie allergique, il s'agit soit d'un oedème de Quincke, avec oedème de la glotte, lors de l'absorption d'ice-cream (observation n° 14) soit d'oedèmes douloureux péri-articulaires ou segmentaires.

Parfois,il s'agit de prurit ou de prurigos démonstratifs ou sans lésion apparente (type winter-prurigo). Ailleurs il s'agit d'un érythème polymorphe (observation n° 19).

Enfin l'on voit parfois des macules ou des papules érythémateuses difficiles à classer, tels ces placards de la face de type érysipélateux fugaces et récidivants (observation n° 17) ou ces macules érythémateuses dans l'observation de LIEVRE (observation n° 18).

2 - Les manifestations liées à un trouble vaso-moteur.

Tous les aspects sont ici réalisés depuis les troubles circulatoires frustes jusqu'aux troubles vaso-moteurs paroxystiques avec, au maximum, l'évolution vers la gangrène sèche distale.

- L'acrocyanose est une manifestation très banale, plus fréquente que le syndrome de RAYNAUD typique. Elle réalise un aspect bien particulier au niveau des mains, des pieds et des oreilles avec cette coloration vineuse, cette peau succulente, froide et moite, hypoesthésique ; la pression du doigt laisse une empreinte blanche longue à s'effacer.

Parfois l'acrocyanose a pu précéder ou suivre le syndrome de RAYNAUD (ANDERSON). Chez notre malade elle est devenue nette pendant l'évolution.

- Le syndrome de RAYNAUD : il est parfois typique avec sa phase syncopale puis asphyxique (observations n° 11, 15). En fait les auteurs signalent souvent une alternance de lividités et de cyanoses circonscrites en zones au niveau des doigts, des oreilles et du nez (HANSEN, ANDERSON, FLEMBERG, DI GUGLIELMO, BRASS).

- A un degré de plus ces troubles circulatoires des extrémités s'accompagnent de gangrènes digitales nécessitant des amputations successives (HUTCHINSON, DI GUGLIELMO). On assiste parfois à la gangrène de tout un membre par thrombose oblitérante étendue (CUGUDDA).

D'autres manifestations au froid, non moins fréquentes sont observées, que nous conviendrons de classer sous le terme de :

- Livédos : évoquant l'aspect de la "cutis marmorata", ils sont dûs, comme les acrocyanoses, à une stase sanguine, mais sont localisés au réseau anastomotique cutané. La cyanose prend une disposition réticulée, ses larges mailles sinueuses entourent des îlots livides à contours géographiques (observations n° 11, 12, 16). Parfois ils réalisent l'aspect de "livédo mechanica" apparaissant en position déclive (observations n° 13). Parfois il s'agit d'une véritable dermite livédoïde de NICOLAU avec phlyctènes et phénomènes nécrotiques (observations n° 14, 16). Ailleurs l'érythrocyanose du visage est encore soulignée par des télangiectasies veineuses particulièrement marquées (DUSTIN, BARR).

Tous ces troubles vaso-moteurs s'accompagnent de douleurs vives, d'engourdissement, de paresthésies, surtout lorsqu'il s'agit de phénomènes paroxystiques. Ces troubles fonctionnels apparaissent au froid ou à l'occasion

d'une baisse de la température ambiante. Ils rétrocèdent sous l'effet des bains chauds que réclament les malades ; parfois le simple fait de quitter la chaleur du lit provoque des troubles importants (observation n° 12).

3 - Les manifestations purpuriques, ulcéreuses et l'angiodermite.

Le purpura est retrouvé dans presque toutes les observations. Il est pétéchial. Il atteint généralement les membres inférieurs mais peut toucher les membres supérieurs et le tronc. Il apparaît le plus souvent au froid et surtout il est récidivant.

L'angiodermite donne un aspect brunâtre et cyanotique en chaussettes avec des éléments éruptifs très purpuriques (CHATARD). Parfois il existe des télangiectasies, des points purpuriques avec petites nécroses et petites cicatrices blanches (BRUN), des angéites papulo-nécrotiques (MICHALOWSKI).

Ailleurs il s'agit d'une dermite ocre, où des nappes d'hémosidérose prennent plus ou moins une disposition réticulée lui donnant un aspect bigarré. Cet aspect rappelle la classique dermite des chaufferettes (HARMEL-TOURNEUR).

Cette dermite ocre de coloration chamois, située en peau saine et localisée au tiers inférieur des jambes, si fréquente dans les observations décrites et telle qu'on la retrouve chez notre malade, est en fait la cicatrice de poussées purpuriques anciennes. FAYOLLE souligne la discrétion de cette dermite pigmentée distale opposée à sa valeur sémiologique.

Histologiquement il s'agit de purpura par capillarite. "La nécrose hyaline des parois est différente de la nécrose fibrinoïde du trisymptôme de GOUGEROT et la thrombose hyaline évoque une dysprotéinémie et en particulier une cryoglobulinémie" (HEWITT). DUPERRAT souligne la turgescence de l'endothélium.

Ce purpura, de même que la dermite livédoïde de NICOLAU, peut se couvrir de lésions ulcéreuses ou gangréneuses : il s'agit du purpura nécrotique où l'éruption pétéchiale est le siège de petites nécroses (BRUN, FLEMBERG, THIERS). Ailleurs le déficit circulatoire fait apparaître, en peau saine des escarres superficiels. En sont atteints les membres inférieurs, les doigts, ou, comme chez notre malade, l'hélix, "la conque du pavillon de l'oreille où les lésions sont pathognomoniques" (DUPERRAT).

Enfin à un degré de plus, peuvent survenir de véritables ulcères, siègeant non seulement dans les régions exposées mais aussi dans les régions possédant un panicule adipeux (observation n° 14).

4 - Les manifestations hémorragiques prédominantes.

Parfois elles représentent à elles seules la maladie et rendent le diagnostic difficile.

Outre le purpura, dont nous avons remarqué la fréquence, il existe souvent des ecchymoses généralement spontanées (observations n° 11, 12).

Les hématomes, parfois étendus, peuvent également s'observer de façon prédominante et représenter le signal-symptôme tel que dans une observation de Jean BERNARD. Les gingivorragies et les épistaxis sont d'observation courante (observations n° 11, 13).

Parfois il s'agit d'hémorragies viscérales : meloena, hématurie (observation n° 13), d'un purpura cérébral (MARSHALL), d'hémorragies rétiniennes ou labyrinthiques (observations n° 11, 12, 13).

5 - Tableaux dermatologiques complexes.

On a pu observer au cours de certaines cryoglobulinémies essentielles, l'existence d'un trisymptôme de GOUGEROT (BETT rapporte une observation où était également associé un syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN). Et nous avons pu suivre, avec notre Maître le Pr HEWITT, une observation inédite d'une malade atteinte par la maladie trisymptomatique et un syndrome de RAYNAUD qui étaient les témoins d'une dysglobulinémie maligne, celle-ci étant rapportée à une maladie de WALDENSTROM.

On est en droit de penser que certains purpuras décrits dans certaines cryoglobulinémies pourraient être, comme l'a suggéré GOUGEROT lui-même, des "unisymptomes du trisymptome" et l'on peut se demander si l'observation n° 18 avec ces éruptions érythémateuses et pétéchiales ne pourrait être une forme "bisymptomatique".

Quoiqu'il en soit le critère, en faveur de la maladie trisymptomatique, demeure l'histologie qui a pour expression la capillarite allergique,

représentée par la nécrose fibrinoïde. Ainsi une manifestation, dont la nature allergique est fortement soupçonnée, vient s'ajouter au dossier des cryopathies et constituer un argument supplémentaire en faveur des cryo-allergies.

Au chapitre de ces tableaux cliniques dermatologiques complexes il convient de souligner la fréquence des cryoglobulinémies au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN. En 1960, DENKO fait une étude de ce syndrome et trouve 7 cryoglobulines sur 10 sérums testés (de même qu'il existe une élévation fréquente de la C réactive-protéin).

Sur le plan clinique, on note en plus de la sécheresse des muqueuses buccale, oculaire et nasale, des douleurs articulaires, des gonflements de la parotide, des modifications de la pigmentation cutanée, parfois une alopécie, un purpura. DENKO discute le mécanisme immunologique de ce syndrome (de même que dans les collagénoses), devant l'existence fréquente d'une dysprotéinose (d'où la genèse des cryoglobulines et des C réactive proteins), d'une sédimentation accélérée, et d'infiltrats cellulaires à plasmocytes au niveau des lésions du tissu conjonctif.

Nous n'avons pas retrouvé nettement l'association d'un tel syndrome et d'un myélome cryoglobulinémique dans la littérature. Cependant MACKAY et ERIKSEN décrivent, en 1956, ce syndrome (avec purpura, arthralgies, oedèmes segmentaires, pigmentation, xérostomie et xérorhinie) au cours d'une cryoglobulinémie diagnostiquée comme essentielle par les auteurs, où, bien que rien ne pût étayer le diagnostic de myélome, il existait cependant une plasmocytose maligne à 10 %, suspecte à nos yeux d'un état "prémyélomateux" éventuel. Par ailleurs certains auteurs (observations n° 20 et 21) signalent la xérodermie, la pigmentation localisée et la soif, éléments que l'on peut, à la limite, assimiler à un syndrome fruste de GOUGEROT-SJOEGREN.

En fait il semble plus admissible de considérer ces lésions comme secondaires à une dysglobulinémie, que de vouloir les rattacher à une cryoglobulinémie stricto sensu.

D'autres lésions ont été décrites au cours des cryoglobulines essentielles. PELEGRIN, dans sa thèse, évoque l'érythème polymorphe bulleux, les papules lichénoïdes, les plaques scléreuses, les nodules.

Des troubles trophiques des ongles avec disparition de la lunule ont été souvent décrits (LERNER, RORVIK, HILL, BRAUMANN en 1953).

Sur le plan général, nous avons vu que les hémorragies pouvaient se manifester au niveau de nombreux viscères : tube digestif, arbre urinaire, labyrinthes (avec vertiges et surdité), rétine où le fond d'oeil est souvent remanié ; DANIS et coll. groupent les signes principaux :

1 - turgescence et sinuosité des veines rétiniennes
2 - innombrables hémorragies rétiniennes et foyers exsudatifs blancs
3 - courant granuleux veineux et artériel apparaissant lors de la compression progressive des globes
4 - intégrité de la papille
5 - atteinte de l'acuité visuelle.

Certains auteurs ont signalé une anisocorie.

Par ailleurs on peut rencontrer un syndrome de multinévrite avec raideurs et atrophies musculaires, parfois des troubles cardio-rénaux. DEMULDER trouve à l'autopsie d'un malade atteint de cryoglobuline, une substance anhiste d'aspect uniforme, à structure granuleuse éosinophile et réagissant vivement au MAC-MANUS, dans les alvéoles pulmonaires ainsi que dans d'autres viscères ; il semble s'agir d'un précipité de cryoglobulines.

Cela démontre l'extension, parfois étendue à de nombreux systèmes, du processus dysprotéinique.

PHYSIONOMIE DU MYELOME AVEC CRYOGLOBULINE

Cette étude porte sur notre observation et sur les onze autres observations colligées.

1 - Sur le plan biologique.

La vitesse de sédimentation donne des résultats discordants, en montrant soit des chiffres élevés, soit des chiffres relativement bas.

Il semble bien que, dans ces derniers cas, la vitesse de sédimentation n'ait pas été systématiquement recherchée à 37°.

Huit fois sur douze le taux des protides totaux est supérieur à 93 g/l. Cinq fois sur neuf il s'agit d'une γ-globuline.

Du point de vue protéinurie, l'albumose de BENCE-JONES n'est retrouvée qu'une seule fois. Dans cinq autres observations il s'agit d'une albuminurie ou d'une protéinurie complexe.

2 - Sur le plan cytologique.

Dans la plupart des cas il s'agit d'une plasmocytose médullaire modérée, souvent constituée de formes blastiques.

3 - Sur le plan clinique.

Un fait est remarquable, alors que les douleurs semblent inexistantes dans la plupart des cas (elles ne sont mentionnées que dans deux observations de façon indiscutable, dont une avec fractures), les images radiologiques sont nettement pathologiques dans neuf cas sur dix, montrant rarement une ostéoporose, plus souvent des lésions d'ostéolyse.

EVOLUTION.

L'évolution est extrêmement variable d'un cas à l'autre. Il semble que dans certains cas l'existence de la cryoglobuline a précédé très largement le myélome : ainsi le délai d'apparition du myélome a été de 7 ans dans l'observation de HILL et coll. où érythème et urticaire ont été les seuls signes, 5 ans dans l'observation n° 17, 10 ans dans l'observation n° 15 et même 12 ans dans l'observation de LIEVRE (observation n° 18).

Dans les autres cas les signes cliniques de la cryoglobuline sont apparus 2 ans avant le diagnostic ou ont accompagné celui-ci.

Si l'on admet l'origine plasmocytaire des cryoglobulines, il faudrait envisager dans le premier groupe d'observations l'existence de myélomes latents ou d'états "prémyélomateux". Ou bien il faut admettre que la cryoglobuline a provoqué une stimulation prolongée du système réticulo-endothélial et dont l'aboutissement est représenté par une plasmocytose maligne.

DEMULDER, dans l'observation sus-citée, devant une plasmocytose réactionnelle à 24 %, une perturbation des protides sériques avec cryoglobulinémie et albumosurie de BENCE-JONES, n'accepte pas le diagnostic de myélome et range son observation dans les "dysglobulinémies malignes" hémorragipares secondaires à une infection.

Ceci démontre la complexité de ces plasmocytoses réactionnelles. S'agit-il d' "états prémyélomateux" (BOUSSER) ?

Quoiqu'il en soit les cryoglobulinémies essentielles, dont l'évotion est très lente et bénigne (tel un malade de DUPERRAT suivi depuis 11 ans), doivent faire l'objet d'une recherche étiologique soigneuse et particulièrement, à côté des maladies malignes du lymphocyte, du myélome.

ETUDE BIOLOGIQUE DES PROTEINES.

I - Détection.

Les propriétés de cryoprécipitation ou de cryogélification représentent le caractère physique primordial qui permet de définir ce groupe de protéines.

L'attention est parfois attirée d'emblée lors de la ponction veineuse ou lors de l'étalement sur lame par une viscosité insolite du sang.

En effet lorsque la température s'abaisse, la cryoglobuline précipite sous des aspects divers. Généralement on laisse coaguler le sang à 37° puis on centrifuge et l'on porte le sérum à la glacière à + 4°C. On observe, selon une durée variable d'exposition au froid (pouvant aller de quelques heures à une semaine), parfois un simple louche mais plus souvent :

- soit un précipité floconneux et amorphe
- soit une prise en gel du sérum
- soit une cristallisation, spontanée ou secondaire à une précipitation ; les cristaux ont une forme parallépipédique, rhomboïdale ou en aiguilles.

Dans l'observation n° 18, l'étude au microscope électronique des cristaux montre une périodicité de 110 angströms (THIERY).

La température critique de précipitation est variable d'un cas à l'autre. Elle est de 37° dans les cas extrèmes (WINTROBE et BUELL, HANSEN et FABER, BRAUMAN en 1953). Elle est de 25° dans le cas de LIEVRE et coll. Chez notre malade il s'agit d'une température à peu près analogue. LERNER et WATSON, puis d'autres auteurs ont proposé une classification selon l'apparition du temps de précipitation ou selon la température critique de celle-ci.

II - Diagnostic différentiel.

1 - L'hémagglutination au froid, due à la présence d'agglutines irrégulières : une sensibilité au froid avec signes d'obstruction vasculaire périphréique peut s'observer comme dans les cryoglobulinémies. Cependant le purpura n'existe pas, parfois remplacé par une hémoglobinurie, et l'on observe surtout une autohémagglutination importante et rapide à 4°C alors que dans les cas de cryoglobulinémie il n'existe qu'une pseudo-agglutination avec aggrégats d'hématies au sein du précipité de la cryoglobuline (vérifiés microscopiquement par LUCKEY et coll.). Enfin cette pseudo-agglutination disparaît à très forte dilution, alors qu'elle ne disparaît jamais dans les cas d'agglutinines froides (LUCKEY).

2 - Le cryofibrinogène : lorsque le phénomène de cryoprécipitation s'observe dans le plasma et non le sérum. Il s'agit d'un complexe entre la cryoglobuline et le fibrinogène. A l'état natif, la cryoglobuline aurait dans le plasma la charge électrique des γ-globulines. Sa dénaturation par le froid, en élevant son point isoélectrique au-dessus du pH plasmatique, inverserait cette charge et ainsi la cryoglobuline tendrait à s'unir à toutes les protéines plasmatiques et notamment au fibrinogène (DUSTIN).

Signalons enfin les caractères particuliers de la vitesse de sédimentation, dont l'accélération peut-être plus marquée à l'étuve à 37°.

III - Dosage.

Le dosage présente toujours de grandes difficultés et il faut employer certains artifices quand la température critique de précipitation est supérieure à la température ambiante du laboratoire (comme ce fut le cas pour notre malade).

La concentration en cryoglobuline est habituellement évaluée par différence entre les deux taux de protides obtenus avant et après précipitation par le froid du sérum.

La comparaison de la limpidité du sérum porté à 37° et à 4° peut-être étudiée par lecture au photomètre.

MACKAY propose une méthode rapide : la détermination semi-quantitative par "cryocrite". Le sang est placé dans un tube à hématocrite à 5°C pendant trois jours puis centrifugé pendant 30 minutes à 4°C. Le volume de la cryoglobuline sédimentée est évalué en pourcentage.

Enfin des méthodes plus fines de dosage peuvent être effectuées par purification de la cryoglobuline.

Les concentrations en cryoglobulines sont extrèmement variables d'un cas à l'autre et selon l'évolution de la maladie. Elles varient selon PUTNAM de 3 g % à 12 g %, constituant parfois jusqu'à 80 % des protides totaux. Ailleurs on ne trouve que des traces. Elles n'existent pas dans le sérum normal.

La concentration minimum requise pour obtenir une précipitation massive et réversible a été fixée à 1 g % environ et l'on avait pensé qu'il existait un "seuil clinique" (évalué environ à 25 mg %). En fait il n'existe aucun parallélisme entre la teneur en cryoglobuline du sérum et l'intensité clinique.

Si certaines cryoglobulinémies importantes ne s'accompagnent pas d'intolérance au froid, il faut savoir que de simples traces suffisent à provoquer une pathologie au froid. Il en est ainsi dans l'observation de MACKAY que nous avons déjà évoquée, avec ce syndrome de SJOEGREN, où la moindre exposition au froid entraînait un purpura étendu. De même dans la première observation de BARR et coll. la cryoglobuline à une concentration de 22 mg % seulement s'accompagnait d'une extrême sensibilité au froid.

D'autre part certaines cryoglobulinémies peuvent entraîner des lésions cutanées en l'absence de toute action favorisante du froid. Ainsi dans l'observation de LIEVRE et coll. (observation n° 18) et BRAUMANN (obser-

vation n° 16) il existait des papules érythémateuses de type urticarien et un purpura non influencé par le froid, paraissant liés davantage à l'existence de globulines anormales.

Ces données sont intéressantes sur le plan physio-pathogénique car les états de cryoglobulinémie ne sont pas toujours caractérisés par un syndrome clinique défini de sensibilité au froid, mais parfois par des symptômes communs aux diverses dysglobulinémies où les différents facteurs hémodynamiques revêtent une certaine importance.

IV - Solubilisation.

La solubilité de la cristallisation varie également selon les échantillons : certaines cryoglobulines sont solubles dans du sérum physiologique à 9 pour mille, d'autres dans des acides ou alcalins faibles.

La protéine de BRAUMANN et coll. (1956) n'était soluble que pour un pH compris entre 6,8 à 5,8, totalement insoluble aux autres pH.

Différentes méthodes de précipitation ont été proposées (DELBARRE, LERNER et GREENBERG, LIEVRE et coll.). Il est souvent nécessaire d'adapter ces méthodes selon chaque cas particulier

V - Constitution.

a) Ultracentrifugation. Ces études montrent que le poids moléculaire est variable d'un cas à l'autre. PUTNAM : S_{20} = 6,6 à 7,6.

LIEVRE : S_{20} = 6,5. BRAUMANN : 7,8 (P.M. = 200.000).

La constante de sédimentation oscille, comme celle des γ-globulines, autour de 7 unités Svedberg. Parfois cette constante est plus élevée, il peut s'agir d'une macrocryoglobuline (β_2M).

Parfois la cryoglobuline présente un caractère hétérogène (composant léger et lourd). Ainsi la cryoglobuline peut-être une molécule complexe composée de γ-globuline et de macroglobuline (BURTIN).

MISCHENKO sur sa série de 15 myélomateux note un test de Sia positif (en faveur d'une macroglobuline) dans tous les sérums, il constate à l'ultracentrifugation, que plus le degré de cryoglobuline est élevé, plus le taux de macroglobuline est élevé.

La détermination du poids moléculaire par diffusion de la lumière a pu être pratiqué (dans l'observation n° 18) elle était de M = 140 000 ± 10.000).

b) Etude des acides aminés. Etudiée par de nombreux auteurs (HILL et coll., POLONOVSKI et DELBARRE, MANDEMA et coll., PUTNAM, BISERTE) la composition chimique s'avère être d'une particulière complexité.

Les études chromatographiques ont pu donner la constitution des principaux acides aminés. Cependant cette composition varie d'un échantillon à l'autre confirmant que la cryoglobuline est une protéine très hétérogène, pouvant revêtir n'importe quelle composition chimique de globuline.

Si elle est indéfinissable chimiquement sur l'ensemble des résultats, quelques différences portant sur certains acides aminés ont été notées, en plus ou en moins, en se référant aux protéines normales. Il serait fastidieux de dresser la liste de ces différences. POLONOVSKI et DELBARRE concluent qu'il s'agit d'une famille de protéines sériques de composition variable. MACKAY conclue qu'en dépit de quelques différences le schéma général de ces protéines anormales en acides aminés est très proche de celui des β et des γ-globulines. MANDEMA estime qu'elles s'apparentent aux γ-globulines.

MANDEMA, étudiant le spectre d'absorption de deux cryoprotéines, constate que la courbe est sensiblement identique à celle de la γ-globuline.

c) Propriétés électrophorétiques. On étudie successivement la migration des fractions protéiques du sérum total, du sérum débarrassé de la cryoglobuline et de la cryoglobuline isolée à froid et redissoute à 37°C.

Les diverses cryoglobulines étudiées dans la littérature se comportent généralement comme des γ-globulines. On en voit cependant entre les β et les γ, exceptionnellement en α_2 (CUGGUDA).

d) Etude immunochimique. L'antigénécité se rattache généralement au groupe antigénique des γ-globulines. La cryoglobuline est le plus souvent assimilée à la paraprotéine dont HEREMANS distingue trois types :

- tantôt paraprotéine de type γ
- tantôt paraprotéine de type β_2M (parfois associée à la précédente)

- tantôt forme pathologique du fibrinogène (cryofibrinogène).

Il s'agit exceptionnellement d'une β_2A globuline.

A cette classification on rattache un quatrième type : type mixte contenant à la fois les protéines IgM et IgG (ou γ et β_2M). Ce type permet de réaliser in vivo un équivalent du facteur rhumatoïde, et présente un grand intérêt chez des sujets sans évidence de paraprotéine sérique au sens habituel du terme. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une forme prémaligne.

De nombreux auteurs (FLEMBERG, VOLPE, HOLMBERG) signalent la présence à un titre élevé du pouvoir anticomplémentaire de certains sérums. Cette anomalie réside dans la fraction cryoglobulinémique.

A cela il convient d'ajouter la découverte systématique parfois d'une pyroglobuline, sans signes cliniques : cette paraprotéine précipite lors du chauffage à 56° à l'occasion d'examens sérologiques de routine (MARTIN et LIPMAN, MATHIESON, FINE) ou à l'occasion de l'inactivation des hémolysines (FISCHER).

Chez 11 malades MISCHENKO note l'existence de pan-agglutinines, chez des myélomateux avec cryoglobuline, ayant empêché la transfusion sanguine.

Enfin parfois certains auteurs ont pu observer l'existence d'agglutinimes froides accompagnant la cryoglobuline.

En conclusion les cryoglobulines, dont les aspects sont très divers d'un échantillon à l'autre, appartiennent toutes au groupe des immunoglobulines. Les modifications intimes, qui permettent à ces molécules de précipiter au froid nous échappent encore. L'ultracentrifugation, l'immunochimie et l'étude de la composition en acide aminé n'ont pas permis d'apporter une conclusion formelle.

HEREMANS constate que certains agents réducteurs inhibent le phénomènes de cryoprécipitation, sans que l'on retrouve la moindre modification physico-chimique décelable sur la cryoglobuline. Cette action pourrait s'expliquer, selon l'auteur, par la rupture d'un certain nombre de liaisons disulfures, et il semble que ces liaisons sont nécessairement intrapeptidiques,

car l'on ne retrouve aucune altération décelable de ces protéines du point de vue moléculaire.

PATHOGENIE.

Dans le but d'interpréter la genèse des lésions cutanées, de nombreuses hypothèses, compatibles d'ailleurs les unes avec les autres, sont envisagées.

a) Facteurs liés à la dysglobulinémie.

La cryoglobulinémie, n'est pas toujours caractérisée, comme nous l'avons évoqué, par des symptômes d'intolérance au froid. Une augmentation de la viscosité sanguine, une rouleaux-formation, une pseudo-agglutination des hématies et une sédimentation exagérément élevée sont autant de facteurs hémodynamiques compatibles avec un ralentissement circulatoire dans les petits vaisseaux, qui va conduire à une anoxémie avec altération des endothéliums (RORVIK).

BARR a vu se former des rouleaux d'hématies dans les vaisseaux rétiniens d'un myélomateux sur le globe oculaire duquel un morceau de glace avait été appliqué. Ces troubles hémodynamiques conduisent au maximum à une thrombose aphlegmasique des vaisseaux superficiels.

b) Hypothèse d'une précipitation protéique intra-vasale sous l'effet du froid.

La prédominance des lésions aux régions découvertes est d'observation courante. Les premiers auteurs ont pensé que la cryoglobuline précipitait dans les petits vaisseaux, formant un "thrombus protéique", lors d'un abaissement thermique. HANSEN et FABER, observant les différentes teintes que prenait la peau des doigts au froid et constatant que ces mêmes couleurs réapparaissaient en sens inverse sous l'effet d'un bain chaud, ont appelé ce phénomène l' "embolie réversible".

L'examen histologique (observation n° 16) révèlait une telle thrombose, mais elle n'était pas liée particulièrement au froid dans cette observation.

Comment expliquer par ailleurs que des concentrations minimes en cryoglobulines puissent provoquer des signes d'intolérance au froid marquée et que l'on observe parfois des thromboses de vaisseaux profonds ?

Si ce mécanisme de précipitation in vivo au froid est satisfaisant pour l'esprit, il ne peut en aucun cas expliquer la pathologie observée.

c) Action angiotoxique.

Les parois vasculaires, en l'absence de phénomène anoxique, pourraient subir une action toxique de la part de la protéine anormale. Cela expliquerait l'action favorable de l'ACTH (VOLPE) en bloquant la réaction de l'hypersensibilité tissulaire. Ce mécanisme expliquerait également la fragilité capillaire et l'augmentation de la perméabilité.

d) Troubles de l'hémostase.

Ils permettent d'expliquer avec les facteurs précédents, la tendance hémorragique.

Il peut s'agir d'une thrombopénie. Ailleurs il peut exister localement un déficit en fibrinogène : la cryoglobuline pouvant absorber et inactiver localement celui-ci (MACKAY).

Enfin les globulines anormales peuvent se combiner avec la prothrombine et le facteur VII en formant un complexe ; cela entraîne un déficit de facteurs coagulants circulants, d'où hémorragies et formation de thrombus par concentration localisée de prothrombine.

Ainsi FOLEY réussit à guérir des ulcères cryoglobuliniques dans un syndrome de GOUGEROT-SJOEGREN par une thérapeutique anticoagulante. Cependant tous ces phénomènes, même s'ils s'intriquent entre eux, ne suffisent pas à expliquer l'apparition d'urticaire, de placards ortiés et d'oedèmes de Quincke.

Cela fait envisager une théorie allergique et immunologique.

e) Hypothèse de la cryo-allergie.

Sur un certain nombre de constatations cliniques et biologiques, NICOLAU et BADANOIU, récemment, démontrent de façon éclatante le rôle antigénique du froid chez des cryoglobuliniques dont l'étiologie n'est pas étiquetée :

- Réactivité du tégument au froid (épreuve du bloc de glace)
- Existence d'un anticorps sérique spécifique pour le froid mis en évidence par le transfert chez l'animal
- Existence d'une décharge histaminique, traduite par l'augmentation de l'acidité gastrique, après exposition au froid.

La nature allergique de ces manifestations est corroborée par l'existence d'un terrain particulier où la réactivité est déjà modifiée (absence du pouvoir histamino-protecteur du sérum et modification de la réactivité cutanée à l'histamine). Les auteurs se demandent si les cryoglobulines traduisent une perturbation biologique déterminée dans l'organisme par le conflit cryo-allergique, ou si elles représentent le substratum antigénique responsable de la "cryo-sensibilisation".

Cependant lorsque ces lésions surviennent sans contingence avec le froid, une vue pathogénique plus large s'impose. En effet comment expliquer la réaction tissulaire du malade à la présence de ses propres protéines, ainsi que l'aspect histologique lésionnel des capillaires, si ce n'est par un rôle antigénique joué par les cryoglobulines elles-même ? D'où le concept d'une théorie immunologique plus vaste.

f) Théorie immunologique.

Des différentes observations cliniques se dégage la notion de réaction tissulaire. VOLPE, par l'intermédiaire de l'ACTH, bloque cette réaction et améliore le malade, sans que le taux de cryoglobuline ait baissé pour autant.

CHARMOT et ANDRE émettent l'hypothèse que la cryoglobuline, initialement témoin de la réaction de défense de l'organisme au cours de nombreux états pathologiques, deviendrait par la suite antigénique en raison de sa structure anormale.

Ainsi cette production antigénique, liée à l'extraordinaire hyperplasie du système réticulo-endothélial et plasmocytaire comme dans le myélome, entraînerait la formation d'anti-corps actifs vis-à-vis de la cryoglobuline précipitée.

MISCHENKO signale l'apparition d'anticorps qui disparaissent après hormonothérapie dans deux cas de paraprotéinémie cryoglobulinique et cet auteur suggère qu'il existe un processus auto-immun.

PEETOM et VAN LOGHEM, étudiant des précipités de cryoglobulines dans différents états, constatent que ces précipités sont composés par le complexe insoluble d'une IgM (ou β_2 M) et d'une IgG-globuline (ou 7S γ), c'est-à-dire d'une macroglobuline et d'une globuline γ . Ces auteurs postulent que ce complexe est de nature auto-immune entre l'IgM (l'anticorps) et l'IgG (l'antigène). L'activité d'anticorps IgM peut être démontrée au moyen de réactions d'immuno-précipitation et de tests au latex.

De nombreux auteurs avaient déjà signalé la nature mixte de la cryoglobuline (γ et β_2 M). Cependant la β_2 M est rarement retrouvée dans les états myélomateux. Peut-être existe-t-il une autre protéine en association avec la 7S γ-globuline myélomateuse ?

Enfin le rapport causal entre la symptomatologie clinique et la cryoglobulinémie reste discuté Pourquoi certains myélomes s'accompagnent-ils de cryoglobuline et pourquoi n'existe-t-il pas toujours des troubles dans ces cas ?

Existe-t-il une différence dans les déterminants antigéniques de cette "grande famille de protéines" que sont les globulines et dont les cryoglobulines font partie, ou bien la cause de toutes ces variations tient-elle à une viciation cellulaire individuelle dans l'élaboration de ces protéines anormales ? (BISERTE).

Si l'on retient l'hypothèse d'un phénomène immunologique (avec participation d'un auto-antigène et d'un auto-anticorps) on ne sait pas encore si les conséquences pathologiques possibles sont dues principalement à des facteurs qualitatifs ou quantitatifs de ce phénomène.

oOo

SYNDROMES HEMORRAGIQUES DES MYELOMES.

Les manifestations hémorragiques observées au cours du myélome ne sont pas toutes dues à une cryoglobulinémie. En complément à ce chapitre il convient de démembrer des formes hémorragiques pures (ne pouvant être rattachées non plus aux amyloïdoses dont nous verrons la tendance hémorragique).

Nous envisagerons donc ces manifestations, à la limite de notre sujet, de façon rapide.

Les manifestations hémorragiques du myélome sont connues depuis longtemps. En 1952 Jean BERNARD les classe parmi "les dysglobulinémies malignes hémorragipares"qui comprennent : cryoglobulines, myélomes, et purpura hyperglobulinémique de WALDENSTROM.

Elles surviennent le plus souvent au cours de myélomes avancés et il est rare qu'elles constituent le signe révélateur de la maladie (3,4 % des cas groupés par LEBON). Cependant certaines observations rapportent des cas d'hémorragies nasales ou gingivales qui sont véritablement le "signal-symptôme" de la maladie.

Tableaux cliniques des hémorragies du myélome.

BOUSSER et VERNANT rapportent, en 1950, une observation démonstrative au sujet des possibilités évolutives suraiguës du myélome.

Chez cette jeune fille de 23 ans, l'évolution vers l'issue fatale n'a été que de trois mois. Les hémorragies des muqueuses, et notamment les épistaxis, ont été le signal-symptôme et ont dominé la scène clinique en

prenant le pas sur le purpura et le syndrome hémorragique profond (hémorragies intestinales et intra-kystique de l'ovaire). Ce syndrome s'accompagne d'un temps de saignement très allongé. Les auteurs évoquent la possibilité d'un état "prémyélomateux" devant la constitution de la plasmocytose maligne à deux ponctions sternales successives, alors que le tableau osseux n'a pas eu le temps de se constituer.

Jean BERNARD et coll. rapportent, en 1952, l'observation d'une femme de 70 ans qui présente un syndrome hémorragique tenace, récidivant et varié où ecchymoses et pétéchies le disputent aux apistaxis. Ce syndrome qui entraîne une anémie secondaire, s'accompagne d'un allongement très modéré du temps de saignement sans anomalies importantes de l'hémostase. Il n'existe pas au cours de ce γ myélome, d'atteinte osseuse.

D'autres observations ont mis en valeur le caractère inaugural de certaines hémorragies cutanées ou muqueuses.

ESSER rapporte le cas d'un homme de 56 ans qui présenta, six mois avant le diagnostic de myélome, un purpura pétéchial, atteignant au début les régions déclives, se généralisant ensuite et évoluant par poussées ininterrompues.

ANDRE et coll. rapportent un autre cas de syndrome hémorragique révélateur avec épistaxis, gingivorragies, ecchymoses et hématurie, mais il existait probablement une cryoglobuline ; de même dans la première observation de Jean BERNARD et coll. déjà citée, où existaient en outre de volumineux hématomes spontanés.

Enfin, OLMER cite l'observation de WILLIS où une hémorragie après avulsion dentaire entraîne la mort, l'autopsie devant révéler le myélome. L'auteur rapporte aussi une observation personnelle où une malade de 37 ans présenta pendant un an des épistaxis, puis des gingivorragies, des ecchymoses spontanées, et, dans les semaines qui précèdèrent la mort, un purpura nécrotique pharyngé et buccal.

Qu'elles soient révélatrices ou non, la fréquence des manifestations hémorragiques au cours du myélome est diversement appréciée selon les statistiques. Cette fréquence varie de 7 à 39 % selon ANDRE.

Sur 100 observations de myélome Jean BERNARD en trouve 63 sans aucun trouble hémorragique, et 37 avec manifestations hémorragiques dont 19 considérées comme importantes.

ZIEGLER estime dans sa thèse que le tiers des myélomateux présentent, au cours de l'évolution, des signes cliniques d'hémorragies, sans tenir compte des troubles mineurs révélés par une exploration systématique, tel qu'un signe du lacet.

Les hémorragies les plus fréquentes sont les épistaxis, les gingivorragies et les hémorragies après avulsion dentaire. Tantôt d'importance secondaire, tantôt répétées et abondantes, elles peuvent retentir sur l'état général et parfois nécessiter un traitement d'urgence.

Le purpura pétéchial, les ecchymoses, les hématomes spontanés sont également fréquents. Plus rares sont les hémorragies rétiniennes, conjonctivales, génitales, digestives de même que les hématuries et les hémoptysies. Des hémorragies cérébro-méningées ont été également rapportées.

On peut voir chez un même malade : purpura et hémorragies muqueuses.

"Un balancement a parfois été remarqué entre ces désordres" (Jean BERNARD).

Ces hémorragies sont le plus souvent spontanées ou se manifestent à l'occasion d'un traumatisme minime. Elles sont rebelles aux traitements hémostatiques et leur caractère récidivant est remarquable.

Caractères particuliers de ce myélome hémorragique.

ANDRE et coll. font remarquer que l'hyperglobulinémie est généralement plus franche que dans les formes non hémorragiques. En effet, les auteurs notent que le chiffre moyen des globulines sériques est de 97 g ‰ contre 60 g‰ dans les autres myélomes. Ils constatent également que le rapport sérine sur globuline est, dans tous les cas de myélomes hémorragiques, inférieur à 0,5 (alors que 20 % seulement des myélomes non hémorragiques publiés voient ce rapport inférieur à ce chiffre de 0,5).

Une autre constatation, remarquable à nos yeux, est l'absence d'un syndrome osseux typique et l'aspect souvent particulier de ces plasmocytoses malignes.

Douleurs et signes radiologiques osseux sont inexistants ou presque dans deux observations de Jean BERNARD et dans les observations de BOUSSER, de ESSER.

Dans l'observation III de BOUSSER et VERNANT il existait de simples zones de décalcification sur la voute crânienne, il n'y a vait aucune symptomatologie douloureuse. D'autres observations (ANDRE) révélaient une décalcification diffuse.

Devant cette absence de syndrome osseux, on pourrait évoquer avec FAYOLLE une "réticulose plasmocytaire dysglobulinémique" : dans les deux observations de Jean BERNARD et celle de ESSER.

D'autre part la plasmocytémie, tantôt retrouvée à un faible taux (Jean BERNARD, ANDRE), tantôt existant à un taux très élevé (FAYOLLE en rapporte trois cas) évoque davantage une tendance préleucosique ou une vraie leucose à plasmocytes, donnant à ces myélomes un autre visage.

Pathogénie de ces syndromes hémorragiques.

Nous éliminerons de cette discussion les facteurs propres aux cryoglobulinémies déjà vues, ainsi que les facteurs dûs à une amyloïdose sous-jacente possible par atteinte des capillaires (telle cette observation inédite rapportée par FAYOLLE où les troubles révélateurs furent des épistaxis et une ecchymose palpébrale).

Différentes hypothèses ont été proposées :

1 - Les facteurs liés à une dysglobulinémie, déjà évoqués à propos des cryoglobulines, conservent ici toute leur importance sur le plan physiopathologique. Il s'agit:d'une part des troubles circulatoires liés à une viscosité anormale du sang (hyperprotidémie, inversion très franche du rapport $\frac{S}{G}$, rouleaux-formation, pseudo-agglutination), d'autre part de l'action capillaro-toxique jouée par la paraprotéine anormale selon un mécanisme direct.

Ainsi "on peut concevoir le désordre capillaire comme purement fonctionnel ou lié à des lésions des petits vaisseaux" (Jean BERNARD). Ces phénomènes rendraient compte de l'allongement du temps de saignement, d'un signe du lacet parfois positif, et surtout de l'absence si fréquente d'autres troubles hémostatiques décelables.

On ne peut manquer de rapprocher ces formes du purpura hyperglobulinémique de WALDENSTROM où l'on observe aussi une augmentation de la viscosité sanguine et une diminution de la résistance capillaire. ROGERS et WELCH (cités par SAVIN) rapportent le cas d'un homme de 55 ans qui développa un purpura hyperglobulinémique 10 ans avant le diagnostic de myélome.

2 - Il peut exister une thrombopénie exceptionnelle.

Il s'agit en règle d'un étouffement de la moelle par le processus myélomateux, les mégacaryocytes étant détruits ou inhibés. Il s'agit alors d'un syndrome thrombopénique, avec allongement du temps de saignement, diminution de la résistance capillaire, mauvaise rétraction du caillot. Il est identique au syndrome hémorragique des leucémies.

SNAPPER trouve un chiffre de plaquettes inférieur à 100.000 dans 25 % des cas et pour JAMES, MONTO et REBUCK (cités par ZIEGLER) la mégaryocytopénie est fréquente dans la moelle myélomateuse.

Les plaquettes peuvent aussi relever d'un trouble fonctionnel, ainsi dans l'observation de VIALA et REVOL il existait, en plus d'une anomalie du thromboélastogramme, une activité plaquettaire du sérum insuffisante (la protéine myélomateuse pouvant géner l'adhésivité plaquettaire ou la libération du facteur 3 plaquettaire). Cependant, le plus souvent, les plaquettes sont qualitativement et quantitativement normales, et comme le souligne LEY, s'il existe une thrombopénie, la gravité et la fréquence des hémorragies ne lui sont pas proportionnelles.

3 - Déficit des facteurs de la coagulation

La prothrombinémie peut être abaissée à un taux pouvant expliquer le saignement. Le foie pourrait être en cause dans ces hypoprothrombinémies, par l'envahissement de cellules plasmocytaires.

HENSTELL constate que certaines euglobulines présentent une certaine affinité à se combiner avec la prothrombine et le facteur VII, puis à précipiter. Ce phénomène rend compte d'un défaut en facteurs coagulants circulants, et de la formation de thrombus là où la concentration en facteurs coagulants augmente, comme nous avons vu.

Le fibrinogène est retrouvé généralement à un taux normal. On note parfois une fibrinolyse discrète.

4 - Mise en évidence d'un anti-coagulant.

LEY rapporte les expériences faites par LUSCHER et LABHART : chez un malade atteint de β-myélome et présentant des hémorragies spontanées de la peau et des muqueuses, on constate que tous les facteurs de la coagulation sont normaux ; cependant l'adjonction du plasma citraté du malade à celui d'un sujet normal retarde sa coagulation après recalcification. D'autre part, la thrombine du malade recueillie après coagulation est active sur un plasma normal, donc l'anticoagulant n'agit que sur la transformation de fibrinogène en fibrine. Les auteurs estiment que la paraprotéine se comporte comme un colloïde protecteur, empêchant cette transformation.

EYGONNET (cité par ZIEGLER) rapporte dans sa thèse 13 observations dans lesquelles un trouble de la coagulation paraît dû à l'existence d'un anticoagulant circulant. Celui-ci s'avère être du type anti-thrombine et son support pourraît être la protéine anormale, mais le mode d'action n'est pas élucidé.

Enfin VIALA et REVOL, constatant dans leur observation un allongement du temps de QUICK, pensent qu'il pourrait s'agir d'un anti-coagulant du type antithromboplastine.

Ainsi "on peut obtenir les globulines anormales comme des anticoagulants au sens le plus large du mot" (Jean BERNARD).

Peut-on admettre qu'il existe une hypersensibilité, comme ce phénomène a pu être suggéré dans le purpura hyperglobulinémique, avec anticorps anti-intima (FEIWEL) ?

Doit-on voir devant la présence de ces anticoagulants un mécanisme immunologique où, sous l'influence d'une stimulation antigénique, certaines

cellules réticulo-endothéliales fabriqueraient des anticorps anticoagulants, donc des auto-anticorps ?

Jean BERNARD et coll. se demandent en effet si les globulines "visqueuses" ne suscitent pas la fabrication d'anti-globulines "anti-visqueuses". "Cette fabrication, dépassant son but, n'aboutirait-elle pas au trouble hémorragipare" ?

oOo

CHAPITRE II.

AMYLOIDOSE CUTANEE ET MYELOME

Ce chapitre est un des plus importants de la pathologie cutanée et muqueuse du myélome, car l'association avec l'affection amyloïde, maladie connue depuis longtemps, est la plus fréquente en valeur absolue parmi les autres manifestations cutanéo-muqueuses. PORTAL, en 1813, établit la première description de la maladie amyloïde en constatant "les états cireux ou lardacés" de certains organes. Puis ROKITANSKY, en 1842, décrit l'amyloïdose systémique qu'il associe à diverses affections chroniques cachectisantes. Quelques années plus tard WIRCHOW, en 1855, introduit la terminologie "amyloïde" pour distinguer une substance amorphe qui possède la même affinité pour l'iode que l'amidon.

Ces observations pourraient être maintenant appelées "amyloïdose secondaire généralisée". L'existence de vastes dépôts d'amyloïdose, sans maladies associées, était reconnue dès 1876 par SOYKA, mais il fallut attendre LUBARSCH, en 1929, pour énoncer les cinq critères de l' "amyloïdose primitive" :

- L'atteinte lésionnelle épargne les organes le plus souvent intéressés par l'amyloïdose secondaire classique (foie, rate, reins, surrénales).

- Le coeur, le système musculaire lisse et strié, les poumons, la peau et les muqueuses sont au contraire envahis.

- La substance amyloïde se dépose sous forme de nodosités.

- Les affinités tinctoriales sont atypiques et variables d'un cas à l'autre.

- On ne retrouve à l'origine de cette affection aucune des causes de cachexie décrites à l'origine de l'amylose traditionnelle.

Cette affection est ensuite étudiée par PICK en 1931, et STRAUSS en 1933 lui donne le nom de "paramyloïdose". En fait elle est le plus souvent dénommée "amyloïdose systématisée primitive".

Sur le plan strictement dermatologique, il convient de distinguer :

- L'amyloïdose généralisée où la localisation dermique ne peut être constatée que sur la seule histologie.

- L'amyloïdose cutanée primitive, sans étiologie particulière, apparaissant sous plusieurs formes :

. type papulo-nodulaire, ou lichen amyloïde, de GUTMANN et FREUDENTHAL.

. type monoliforme et en plaques de PEYRASSU

. type maculeux de PALITZ et PECK.

- L'amyloïdose systématisée type LUBARSCH-PICK, très souvent associée au myélome, et qui, dans le cadre de ce travail, est seule à nous intéresser.

En fait, cette distinction, valable dans la grande majorité des cas, pourrait souffrir quelques exceptions (la myélomatose survient parfois après un lichen amyloïde). Mais ces cas d'exception, qui sont en fait des manifestations cutanées atypiques au cours de l'amyloïdose systématisée, confirment la règle selon laquelle ce type particulier d'amylose est seul associé au myélome. D'ailleurs des formes extrêmement diverses sont décrites au cours du myélome et nous essayerons d'adopter un plan en fonction de la prédominance de tel ou tel symptôme parmi les observations choisies.

Le tableau clinique peut-être poly-symptomatique et le diagnostic est alors aisé, mais il peut être mono ou oligo-symptomatique : l'aspect clinique particulier ou bien la localisation prédominante de tel ou tel organe fait errer le diagnostic si l'on ne s'attache pas à rechercher les autres localisations et à faire une biopsie (en sachant que l'histologie peut être trompeuse).

I - <u>Tableaux poly-symptomatiques</u>

a - Amyloïdoses complexes à symptomatologie hémorragipare prédominante (observations n° 22, 23 et 24).

b - "Papule dysmétabolique" et triade classique "glosso-digito-palpébrale". (observations n° 25, 26 et 27).

c - Infiltration sclérodermiforme et myosite. (observation n° 28).

II - Tableaux mono-symptomatiques

a - Forme discoïde. (observation n° 29)

b - Nodules sous-cutanés (observation n° 30)

c - Pigmentation (observations n° 31, 32)

d - Atteinte isolée ou prédominante des muqueuses

1 - Linguale (observations n° 33, 34, 35)

2 - Buccale (observation n° 36)

3 - Génitale (observation n° 37)

e - Atteinte des phanères

1 - Papillomatose sous-unguéale. (observations n° 38, 39)

2 - Alopécie en plaques ou disséminée.
(observation n° 40).

oOo

OBSERVATION N° 22

WARTER J. VOEGTLIN R. ROUILLARD J.M. et SIMLER M. 1954. (d'après FAYOLLE).

Il s'agit d'une femme de 64 ans. Admission le 10 décembre 1951 pour une anémie avec purpura. Exitus le 20 février 1952.

L'affection débute apparemment en mars 1951 par un épisode fébrile indéterminé. En juin 1951, la malade maigrit et accuse une asthénie intense. Spontanément apparaissent des taches ecchymotiques avec des éléments bulleux à la face palmaire des doigts et à l'angle interne des paupières, puis plus tard dans la région de l'aine. Parallèlement la langue augmente de volume, devient rouge violacée, douloureuse.

En octobre 1951, l'anémie est à 2.790.000 G.R. Le signe du lacet est légèrement positif.

EXAMEN (admission). Chez cette femme asthénique aux téguments jaune pâle, l'attention est attirée par les lésions suivantes : les doigts de la main droite sont boudinés. La peau, rosée, montre, surtout à la face palmaire, des suffusions hémorragiques sous cutanées avec petites phlyctènes. Des stries purpuriques recouvrent les paupières au voisinage des commissures internes. De vastes placards ecchymotiques s'étendent sur les régions inguinales, la face interne des cuisses et la région périnéale.

L'épiderme se soulève en phlyctènes remplies d'une sérosité sanglante. Les téguments de l'abdomen, outre quelques éléments pétéchiaux, sont dépourvus d'élasticité, de consistance pâteuse, gardant le pli et le godet.

La langue a doublé de volume. Sa surface vernissée est recouverte d'ecchymoses phlycténulaires médianes et latérales gauches. L'examen est par ailleurs négatif.

Hémogramme : anémie

Vitesse de sédimentation : 160 mm à la première heure

Médullogramme : infiltration diffuse de la moelle par des nappes de cellules plasmocytaires présentant des anomalies.

Electrophorèse du plasma : 78 g par litre de protides totaux

sérine : 16,2 g par litre, globulines : 61,8 g par litre
α : 7,1 g β : 10 g γ : 41,2 g par litre.

Glycémie et urée : normales. Lipémie abaissée.

Urines : albumine entre 2,50 g et 10 g par litre. Présence d'albumose de BENCE-JONES.

L'examen du squelette est négatif.

L'évolution est émaillée de multiples incidents cutanés et muqueux. Une phlyctène avec hématome de la langue impose une ponction évacuatrice.

L'oedème infiltre les cuisses et les régions fessières s'accompagnant de phlyctènes suintantes et gagne les membres inférieurs : puis s'installent des tâches ecchymotiques, entourées de pétéchies, aux avant-bras et aux paupières, déclenchées par un frottement minime.

La mort survient au bout de deux mois et demi.

***

En conclusion il s'agit d'une plasmocytose maligne diffuse révélée par une symptomatologie typique d'amyloïdose cutanée et muqueuse mais dont la note hémorragique est dominante : poussées d'ecchymoses avec phlyctènes hémorragiques et oedèmes. L'évolution totale de l'affection a été de huit mois.

***

OBSERVATION N° 23.

OSSERMAN E.F. TAKATSUKI K. TALAL N. 1964.

Les auteurs rapportent dans leur importante étude, (portant sur 27 cas) 2 observations d'amyloïdose viscérale avec dyscrasie plasmocytaire, sans destruction du squelette, révélée par le purpura.

L'une de ces observations rapporte le cas d'une femme de 52 ans dont la maladie a débuté par un enrouement et une dermatose purpurique de la face, des muqueuses, du cou et de la poitrine. Progressivement l'amyloïdose viscérale s'étend au coeur, au tractus digestif et trachéo-bronchique, aux tissus péri-articulaires. Le purpura s'étend encore et l'on note une atteinte amyloïde de la langue et des glandes sous-maxillaires.

Les examens de laboratoire montraient : à l'électrophorèse une élévation des α_2 globulines, une protéinurie importante comportant diverses fractions protidiques, une plasmocytose médullaire anormale à 30 % avec cellules jeunes.

La malade meurt au bout d'un an dans un tableau d'insuffisance cardiaque et rénale progressive avec oedèmes périphériques.

***

L'autre observation rapporte le cas d'un homme de 50 ans chez lequel apparaissent des lésions purpuriques et infiltrées du front et des régions péri-orbitaires s'étendant progressivement en quelques mois pour atteindre la face en entier et le cou.

Parallèlement des infiltrats amyloïdes atteignent langue, glandes salivaires, larynx, coeur, tractus digestif et testicules.

Pendant 2 ans, malgré les thérapeutiques, l'extension progresse pour donner à la face un épaississement cireux de la peau avec infiltrats purpuriques atteignant même les paupières et les muqueuses nasales. L'infiltration amyloïde atteint en outre la langue et les phalanges distales de tous les doigts.

L'électrophorèse ne dévoile qu'une baisse de la sérine et des γ- globulines, mais l'immunoélectrophorèse révèle la présence en quantité anormale d'une protéine à poids moléculaire bas rattachée aux γ-globulines, de type BENCE-JONES (type antigénique II).

Le malade meurt 3 ans après le début de la maladie.

***

En résumé ces deux observations, bien stéréotypées sur le plan clinique, nous montrent une symptomatologie cutanée purpurique, apparue la première, mais pauvre en regard de l'atteinte amyloïde pluriviscérale.

OBSERVATION N° 24.

DEGOS R. TOURAINE R. CIVATTE J. REY M. 1961.

Un homme âgé de 61 ans présente depuis 2 ans pour toute sémiologie : un purpura ecchymotique siégeant à la face, au cou, et aux membres, selon une disposition linéaire, ainsi qu'une teinte jaunâtre des téguments dans les environs des dépôts hématiques, sur les mains, à la base du cou. Malgré la présence d'anticoagulants circulants, la disposition du purpura en stries linéaires évoque aux auteurs la possibilité d'une amyloïdose que laisse suspecter l'histologie.

Cependant, 1 an plus tard, le tableau clinique et histologique s'est complété.

Les signes cutanés sont multiples :

- Le purpura est toujours le maître-symptôme : vastes ecchymoses parfois disposées en stries, le plus souvent provoquées, associées à des pétéchies.

- Les papules du type lichen amyloïde sont peu nombreuses. On les remarque surtout à la base du cou. Elles sont de petite taille, planes, lisses, orangées, fermes.

- L'infiltration jaune orangé de la peau est surtout nette au niveau des mains et des doigts. Ailleurs on note une teinte orangée des téguments au voisinage des ecchymoses.

- L'épiderme a un aspect lisse, brillant, parcheminé.

- La fragilité de la peau est mise en évidence par le signe de NIKOLSKY. Le frottement appuyé provoque la formation d'une bulle hémorragique, ou même détache directement un lambeau épidermique.

- La macroglossie a fait son apparition. L'augmentation de volume est modérée, sans gêne fonctionnelle. Les bords de la langue ont une teinte jaune orangé avec ecchymoses discrètes et infiltration translucide. Les autres muqueuses sont respectées.

Les examens histologiques des lésions cutanées et de la langue confirment le diagnostic d'amyloïdose.

Par ailleurs le malade est en bon état général et l'examen somatique est négatif.

Les radios du squelette sont normales.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse du sérum ne révèle pas d'anomalies notables.

Le myélogramme est normal.

Il existe une albumose de BENCE-JONES dans les urines.

On note des perturbations discrètes des explorations électriques laissant supposer une extension de l'amyloïdose au coeur et aux muscles squelettiques.

***

En conclusion, dans cette observation, rien ne permet d'affirmer le myélome, il n'existe qu'un signe de présomption : la protéinurie de BENCE-JONES. S'agit-il d'un état prémyélomateux ? Cependant les faits cliniques sont très intéressants, tant par l'aspect du purpura ecchymotique en stries linéaires, que par l'aspect lisse, parcheminé, atrophique du tégument avec signe de NIKOLSKY.

***

OBSERVATION N° 25.

COSTE F. DELBARRE F. BASSET M. 1957.

Il s'agit d'un homme de 65 ans qui présentait depuis trois ans une douleur du membre supérieur droit. Le diagnostic de myélome est posé sur la découverte d'une protéinurie et d'une plasmocytose et le malade est mis au cortancyl.

Alors que sa langue a augmenté de volume et que sa voix est devenue monocorde, il est hospitalisé 14 mois après le diagnostic de myélome. Trois signes cutanéo-muqueux attirent l'attention : une macroglossie, des ecchymoses à l'angle supéro-interne de la paupière supérieure droite et enfin des doigts couleur lilas, cyaniques avec des ongles friables, feuilletés, et dont la peau épaissie, inextensible, limite la flexion.

Les examens pratiqués montrent qu'il s'agit d'un β-myélome, sans hyperprotidémie, avec présence de protéinurie de BENCE-JONES, sans altérations osseuses radiologiques.

***

En conclusion bien que la dermatose ne soit pas le symptôme inaugural, cette observation est remarquable par la présence de la triade caractéristique glosso-digito-palpébrale et la survenue de l'amyloïdose primitive à la suite du myélome dont le syndrome osseux est très atypique.

***

OBSERVATION N° 26.

Cas n° 2 de BRUNSTING et MAC DONALD I.D. 1947 (d'après FAYOLLE)

Homme de 63 ans hospitalisé pour une augmentation de volume de la langue en mars 1946. Depuis 5 ans il remarque un accroissement progressif des ganglions sous-maxillaires et sous-mentaux. En même temps s'installe une raideur des mains avec des douleurs articulaires. A partir de 1944, les mains deviennent très maladroites, leur peau s'épaissit et il apparaît des zones bleuâtres, hémorragiques au moindre traumatisme dans les régions palmaires. A peu près à la même époque, le malade signale des macules pigmentées brunes sur les paupières et quelques papules brun-jaunâtre légèrement prurigineuses sur les côtes et à la base du cou. Le grattage de ces papules entraîne de petites hémorragies. En septembre 1945, la langue s'épaissit de manière intermittente puis permanente, le malade ne pouvant bientôt s'alimenter qu'avec des liquides. Depuis le 13 mars 1946, enfin, une claudication intermittente des membres inférieurs à la marche, une dyspnée d'effort, une dysurie nocturne complètent le tableau clinique.

A l'examen, l'état général est assez bien conservé. On remarque à l'angle interne des paupières une pigmentation diffuse brun-marbré et de petites plaques circonscrites jaunes et planes. De telles papules jaunâtres, circuses se voient sur les ailes du nez ; d'autres plus saillantes dures, brillantes, couleur chair, du volume d'un gros pépin occupent les faces latérales de la base du cou, avec quelques excoriations recouvertes de croûtes et de traînées ecchymotiques. Enfin des papules plates sont notées à la face dorsale des premiers et deuxièmes doigts des deux mains. La peau des extrémités est douce et luisante. Il existe une macroglossie manifeste. Le reste de l'examen est négatif.

La vitesse de sédimentation est à 33 mm.

Pas d'albuminurie ni d'albumosurie de BENCE-JONES.

Le médullogramme montre une plasmocytose évocatrice du myélome multiple avec nombreux plasmocytes anormaux.

Enfin l'épreuve au rouge Congo en injection sous-cutanée dans le dos de la main est positive, la coloration après quelques jours s'étend à toute la main et dans certaines zones de la face palmaire.

La biopsie de la langue confirme l'infiltration diffuse de cet organe par l'amyloïdose disposée en nodules. La peau est envahie, suivant les fragments, soit par des nodules amyloïdosiques, soit par une couche continue linéaire située dans le derme papillaire.

***

En résumé l'amyloïdose cutanée dans cette observation se manifeste sous ses trois formes essentielles ici réunies : d'une part "la papule dysmétabolique" brun-jaunâtre, parfois ecchymotique, aux sièges d'élection, d'autre part la pigmentation jaune diffuse, enfin l'infiltration sclérodermiforme des doigts. La macroglossie avec troubles fonctionnels s'ajoute à la complexité de ce tableau qui a révélé une plasmocytose médullaire diffuse manifeste. La note articulaire peut tout aussi bien être imputable au myélome qu'à l'amyloïdose.

Dans une observation précédente BRUNSTING, avait rapporté un cas sensiblement identique d'un homme de 42 ans atteint d'un myélome quasi-certain. Celui-ci présentait à peu près les mêmes lésions cutanées. La peau des pieds et des mains était succulente, épaissie et tendue ; les paumes étaient couvertes de petits nodules. L'atteinte des doigts était plus marquée avec une note circulatoire de type sclérodermique, pouvant évoquer un syndrome du canal carpien. La macroglossie existait avec une atteinte de la muqueuse buccale dont les vésicules sanglantes ulcéreuses avaient été le premier symptôme de la maladie.

OBSERVATION N° 27.

DUGOIS P. CHATARD H. et HOLLARD D. 1962.

Il s'agit d'un malade espagnol de 64 ans, adressé par un service de médecine générale pour une glossite. Il n'y a rien de notable dans ses antécédents pathologiques. Depuis 2 ans il souffre de douleurs articulaires qui se sont amplifiées dernièrement, conduisant à l'alitement. A l'entrée il s'agit d'un malade pâle et maigre presque cachectique. Il ne marche pas, ses chevilles et ses pieds présentent un peu d'oedème blanc. Ses genoux sont globuleux et déformés, douloureux spontanément et à la mobilisation. Les deux mains sont enraidies, maladroites, les doigts, en baguettes de tambour, ne peuvent se fléchir, et l'aspect est tout à fait sclérodermiforme. Les deux coudes sont globuleux et douloureux. L'examen neurologique est totalement négatif. Ce malade a le visage impassible, figé, sans infiltration sclérodermique nette. La parole est embarrassée et l'on constate immédiatement à l'examen de la langue le symptôme majeur : langue épaissie en totalité avec une surface mamelonnée. par la juxtaposition d'une série de nodules presque hémisphériques de 5 à 6 mm de diamètre.

Cette langue évoque immédiatement l'idée d'une amyloïdose et on trouve rapidement une autre manifestation du même type à la partie interne des paupières supérieures où se voit un amas de petites élevures papuleuses serrées les unes contre les autres, un peu jaunâtres, de couleur peu différente à vrai dire de la peau, qui est cireuse. On ne trouve aucune autre manifestation de ce type sur le reste du corps. Il existe quelques éléments purpuriques sur le dos des mains. La nuque présente un aspect rhomboidal. A noter une hyperpigmentation brune, sans coloration spéciale, en certains points du corps, notamment la base du cou et le dos des pieds. Les phanères ne présentent aucune anomalie particulière, notamment aucune papillomatose sous-unguéale. A l'examen général, on constate une hépatomégalie dure et lisse.

Adénopathies, pollakiurie, râles bronchiques diffus.

Un examen O.R.L. a montré des localisations d'aspect amyloïdien sur la muqueuse nasale gauche.

Les examens biologiques ont décelé une protéinurie, une anémie légère, une vitesse de sédimentation peu élevée. Les biopsies ont confirmé le diagnostic d'amyloïdose. Epreuve au rouge Congo : pas de coloration spéciale de la langue ou des paupières. Dans le sang fixation de 51 % à 60 minutes. Le myélogramme (Dr HOLLARD) : plasmocytose maligne évidente avec grandes nappes de cellules atypiques multi-nucléées, souvent plasmodiales. Présence de boules d'amylose dont la plupart sont intra-plasmocytaires. A noter que ces boules apparaissent presque uniquement dans des plasmocytes peu différenciés et non dans les plasmocytes manifestement malins.

A l'électrophorèse du sérum : hypoprotéinémie globale grave (47 g/l) comportant 43 % albumine, mais sans modifications importantes des globulines tant α, β que γ. L'immunoélectrophorèse n'a pu être pratiquée. Dans les urines, qui contenaient 0,95 g/l de protéines, l'électrophorèse a montré une fraction unique de type BENCE-JONES.

Des radios ont été faites de tout le squelette et ont décelé une petite lacune frontale gauche.

***

En résumé nous avons retenu cette observation pour sa plasmocytose maligne manifeste bien que le myélome ne soit pas (encore) cliniquement ni radiologiquement évident. Cependant les manifestations articulaires ont précédé les autres signes de l'amyloïdose encore ici caractéristique par sa triade glosso-digito-palpébrale. L'infiltration pseudo-scléro-dermique est nette. Les pétéchies des mains et l'atteinte de la muqueuse nasale sont ici particulières.

***

OBSERVATION N° 28.

JORGENSEN K.S. 1944 (d'après FAYOLLE)

Une femme de 43 ans, signale l'apparition de petits nodules indolents, de la taille d'un grain de chanvre, au cours de l'état 1941 ; en même temps s'installe un syndrome articulaire douloureux, des hanches, des genoux et des chevilles, à prédominance nocturne avec gonflement et rigidité des articulations. L'état général s'altère. En décembre 1941 elle note des tuméfactions indolores des deux épaules.

Examen en janvier 1942 : la peau est atrophique avec, çà et là, de petites surfaces pigmentées ou télangiectasiques, surtout au visage et aux bras. Les paupières sont parsemées de nombreuses excroissances "papillomateuses" de la taille d'un grain de chanvre, de teinte brun-jaunâtre, de consistance fibreuse, éléments débordant sur toute la région péri-orbitaire où l'on voit quelques petits angiomes violacés. Atrophie assez nette de la ceinture scapulaire. Au devant des deux articulations de l'épaule, de l'articulation sterno-claviculaire gauche, se trouvent des masses fluctuantes de la taille d'un oeuf, d'où on retire un liquide jaunâtre par ponction, non examiné. Les articulations des membres, grosses ou petites, sont douloureuses et gonflées. Le reste du bilan clinique est négatif. Vitesse de sédimentation et hémogramme : normaux. La malade est traitée. Il s'ajoute des sensations douloureuses des extrémités. Le métabolisme de base étant augmenté, on pratique une thyroïdectomie subtotale. (Histologie ne montre aucun signe d'hyperthyroïdie). Douleurs articulaires accrues se compliquant de douleurs musculaires et osseuses.

En juillet 1942, la peau est atrophique, écailleuse surtout au dos des mains et des pieds. Au visage, à la poitrine, aux extrémités supérieures, l'aspect des lésions cutanées est dominé par leur polymorphisme en carte de géographie. Les surfaces érythémateuses à contour capricieux alternent avec des zones de pigmentation brunâtre et des plages de fines télangiectasies. La peau amincie, luisante adhère aux plans sous-jacents. Les "papillomes" pré-

orbitaires sont sans changement. La palpation des muscles du cou et de l'abdomen fait percevoir des nodules fermes et indolents de la taille d'un pois ou d'une noix. Enfin il n'y a pas de modifications des tuméfactions molles deltoïdiennes et sterno-claviculaires gauches. La vitesse de sédimentation est à 28 mm.

Le 20 juillet 1942 fracture pathologique du col du fémur ; les radios du squelette montre des images en mailles de filet avec petites zones de raréfaction.

Médullogramme 20 % de plasmocytes.

Albuminurie transitoire sans albumose de BENCE-JONES. La biopsie d'un élément cutané (août 1942) : masse de substance hyaline, amorphe, ayant les caractères de la "paramylose".

A la fin de septembre 1942, la langue s'épaissit considérablement, les lèvres les zones rétro-commissuraires sont le siège de nodules plans, blanchâtres et infiltrés. La langue devient peu à peu rigide avec développement de nombreux nodules sur le bord et la face antérieure. Syndrome douloureux, dysphonie et dysphagie s'accroissent. La mort survient au cours d'une complication pulmonaire.

A l'autopsie (13 OCTOBRE 1942) tout le corps est recouvert de plages pigmentaires brun-jaunâtre à contours géographiques, prédominant sur les faces d'extension et les extrémités.

***

En conclusion, l'amyloïdose systématisée et révélatrice d'un myélome se manifeste ici non seulement sous la forme de macroglossie et de papules dysmétaboliques atteignant électivement la paupière, mais encore sous la forme d'une véritable poïkilodermatomyosite, type PETGES-CLEJAT, comme l'évoque la sémiologie cutanée. En effet on retrouve l'aspect atrophique et kératosique de la peau, des pigmentations d'aspect géographique à défaut de disposition réticulaire, des télangiectasies et une myosite douloureuse avec rétraction et raideur articulaire. Plus que d'une association avec le myélome il s'agit là sans doute d'une manifestation à maxima de l'amyloïdose dans son aspect sclérodermiforme.

***

OBSERVATION N° 29.

BAZEX A. SALVADOR R. DUPRE H. 1965.

Mme C... âgée de 62 ans présente depuis six mois environ des douleurs osseuses vertébrales, prises à tort pour un rhumatisme banal, non influencées par le traitement symptomatique, devenant progressivement continues, violentes, diffuses. L'apparition de lésions cutanées à motivé son hospitalisation en dermatologie. A son entrée on notait des douleurs violentes non calmées par un traitement antalgique, une atteinte importante de l'état général, une vitesse de sédimentation fortement accélérée. Le diagnostic de maladie de KAHLER était déjà fortement évoqué : il a été confirmé par la numération-formule qui a montré la présence de plasmocytes, la ponction sternale qui révèle des plasmocytes anormaux, les radiographies osseuses qui ont montré des collapsus vertébraux multiples dorsaux et lombaires sur un fond de déminéralisation diffuse avec images micro-lacunaires au niveau des deux ceintures.

Au niveau du crâne il existe une lacune à l'extrémité du pilier vasculaire pariétal. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse ont montré la présence d'une protéine anormale de mobilité β et d'antigénicité γ-g. La recherche de l'albumose de BENCE-JONES a été négative. Il existait cependant une faible protéinurie et l'immuno-électrophorèse a trouvé la présence en forte proportion d'une globuline du type β_2 M.

L'éruption cutanée est d'un type tout à fait particulier et ne correspond certainement pas aux amyloïdoses cutanées habituelles. L'éruption est faite de placards parfaitement arrondis, géométriques, tracés au compas, atrophiques, légèrement en retrait par rapport à la surface de la peau normale. Ces placards sont d'un rose-violacé très pâle. Ils sont rugueux et verruqueux en leur centre au début, mais ils deviennent lisses ultérieurement. Ces placards sont au nombre de huit, siégeant principalement dans le dos et également sur l'abdomen. Leur taille est très variable, leur diamètre allant de quatre à quinze cm. On ne retrouve jamais la papule dysmétabolique rencontrée dans les cas typiques d'amyloïdose. Absence également de teinte orangée. L'épreuve au rouge Congo imprégne largement les placards. Du point de vue histologie : on constate que le derme, dans sa totalité, est envahi par une substance amorphe qui s'infiltre entre les faisceaux de collagène. Cette substance est positive avec le rouge Congo, elle se colore en jaune avec l'hématoxyline-éosine, et en rouge avec le picro-ponceau. Cette même substance anhiste se retrouve à l'intérieur des vaisseaux dont elle paraît provenir.

***

En résumé il s'agit d'une amyloïdose cutanée apparaissant 6 mois après la survenue d'un myélome. L'amyloïdose est tout à fait atypique, monomorphe, constituée uniquement de placards discoïdes violacés, déprimés, en petit nombre, localisés au tronc.

OBSERVATION N° 30

PERLOFF J.K. 1954 (d'après LIENHARD)

Il s'agit d'une femme de 48 ans dont le myélome est affirmé par :

- Les douleurs osseuses et un trouble de l'état général

- Une plasmocytose diffuse de la moelle et la présence de plasmocytes à 12 % dans le sang.

- Une protéinurie de BENCE-JONES.

- L'existence radiologique de géodes multiples, décalcification diffuse, fractures costales et tassement des vertèbres.

Au cours de l'évolution qui a duré 5 mois, il apparaît des nodules sous-cutanés multiples sur le thorax et l'abdomen. La biopsie de l'un d'eux révéla la présence d'amylose.

A l'autopsie l'amyloïdose atteignait la peau, le myocarde, les poumons, le tractus digestif et les vaisseaux du foie, de la rate et des reins.

***

En résumé l'amyloïdose est apparue au cours d'un myélome évolué. Elle ne s'est manifestée du vivant de la malade que par de simples nodules sous-cutanés très peu caractéristiques. L'évolution totale, du diagnostic à l'exitus, n'a été que de 5 mois.

***

OBSERVATION N° 31.

GOUGEROT H. BLUM P. GRUPPER C. ALLEZ G. et IZARD 1951.

Homme de 65 ans, Italien ouvrier du bâtiment. Ce malade présente depuis le printemps 1950 une pigmentation orangée du visage au pourtour des yeux, au menton, au nez, de la face palmaire des mains, de la paroi antérieure des aisselles, de la région médio-thoracique antérieure, enfin au pli de l'aine à la verge et au scrotum (où l'orange est maximum). Dans le dos et sur les jambes, aux plis de flexion, la coloration cutanée est répartie en petits ilots de disposition transversale. L'état général s'est altéré avec anorexie, nausées, crises gastro-intestinales. L'examen pulmonaire révèle un épanchement pleural. Il existe une albumose de BENCE-JONES dans les urines et le liquide pleural. Des lésions osseuses de la colonne cervicale se voient sur les radios. Enfin

le médullogramme met en évidence des plasmocytes vacuolaires ou cellules de MOTT de façon prédominante.

Le Professeur MONTGOMERY fait le diagnostic d'amylose cutanée.

***

En conclusion cette observation historique de l' "homme orange de GOUGEROT" montre que l'amyloïdose peut se manifester par une simple pigmentation cutanée, révélatrice d'un myélome osseux.

***

OBSERVATION N° 32.

THIERS H. COLOMB D. et MOULIN G. 1961.

Il s'agit d'un malade, 64 ans, qui présente depuis trois ans des troubles digestifs et des troubles cardiaques, depuis un an des papules oranges au menton, à la partie supérieure des cuisses et aux fesses. Le malade est hospitalisé en Dermatologie en Décembre 1960 et l'on note :

I - Sur le plan dermatologique

a - Une série de lésions papuleuses de couleur orange vif, avec la topographie suivante : sur la face, prédominant dans la région péri-buccale et au menton, à la face latérale du cou et à la nuque, mais aussi de façon plus discrète sur le front. Par endroits ces papules confluent, réalisant l'aspect des pigmentations de l' "homme orange de GOUGEROT". On trouve également des papules oranges dans la région pré- et sus-trochantérienne des deux côtés, à droite ces papules confluent au point de former une plaque orangée à peu près uniforme de quatre centimètres. On retrouve quelques lésions dans la région pré-rotulienne droite, surtout il existe un gros foyer dans la région ano-fessière avec papules confluentes donnant un aspect orangé diffus à la pointe des fesses et de grosses papules lenticulaires sur le scrotum, prédominant dans la région du raphé médian postérieur.

A la pointe des fesses, les plaques orangées sont hyperkératosiques et à cinq centimètres au-dessus de l'anus les versants latéraux du pli fessier prennent un caractère végétant papillomateux, formant deux bourrelets de sept à huit centimètres de long sur trois centimètres de large.

b - Un érythème de la paume des deux mains avec amincissement du tégument et quelques éléments télangiectasiques, qui augmentent le soir à la chaleur.

c - De petites macules purpuriques apparaissant soit spontanément soit après un micro-traumatisme, et prédominant surtout aux deux mains.

d - Dans la bouche il n'existe pas de macroglossie. Par contre il existe un aspect tomenteux de la face interne de la lèvre inférieure. En outre on note une hypertrophie bilatérale des glandes sous-maxillaires, variable d'un jour à l'autre et qui semble correspondre à des phénomènes de rétention passagère. D'ailleurs le malade signale des impressions de "bouche sèche" et de manque de salive. Un examen O.R.L. a retrouvé dans la fosse nasale du côté gauche et dans les deux sinus piriformes, des lésions muqueuses analogues à celles de la lèvre inférieure.

e - Des troubles unguéaux constitués d'une part par une fragilité des ongles s'accompagnant de fissures longitudinales, et d'autre part surtout à l'index et au médius des deux côtés, l'existence d'un petit bourrelet sous-unguéal de un millimètre et demi d'épaisseur environ.

f - La biopsie cutanée, d'une papule orange et de la lésion végétante du pli fessier a entièrement confirmé le diagnostic clinique d'amyloïdose cutanée en montrant dans le derme des dépôts de substance amyloïde colorable par le violet de Paris.

II - Sur le plan viscéral et général il présente :

a - Une baisse de l'état général avec amaigrissement de quatre à cinq kg qui avait cédé d'ailleurs passagèrement à un traitement anti-thyroïdien.

b - Des troubles cardiaques.

c - Des troubles digestifs.

d - Des signes rénaux : Albuminurie vraie

e - Des signes musculaires très intenses.

f - Examens hématologiques et paracliniques : moelle:envahissement plasmocytaire à 70 %. Radios : normales. Electrophorèse : pas de pic myélomateux mais légère augmentation des β-globulines. Pas de cryoglobulines. La vitesse de sédimentation est à 20 mm. La fixation de rouge Congo est en une heure de 26 %.

***

En résumé, malgré l'absence de signes radiologiques les auteurs classent cette observation dans les "maladies à plasmocytes". L'évolution est d'ailleurs particulière : l'amyloïdose, d'abord viscérale avant de revêtir le masque cutané, est apparue plusieurs années avant la constitution d'une plasmocytose médullaire. S'agit-il là encore d'un "état prémyélomateux", ou bien, d'une plasmocytose secondaire réactionnelle à l'amyloïdose ? Les lésions cuta-

nées sont ici représentées uniquement par les papules qui, en confluant, donnent des placards, de pigmentation jaune-orangé, tout à fait caractéristiques à type d' "homme orange de GOUGEROT".

***

OBSERVATION N° 33.

MOÏSE R. ASCH L. FRANK R. GILLET B. 1963.

Malade âgée de 65 ans. On note cliniquement une macroglossie depuis six mois entraînant une gêne fonctionnelle croissante, douleurs liées aux frottements contre les dents, dysphagie et troubles de l'élocution.

Etat général altéré.

A l'examen extérieur : aspect acromégaloïde en rapport avec la déformation des tissus mous de la face.

A l'examen endo-buccal : langue agrandie en masse plaquée simultanément contre le plancher buccal et la voûte palatine. La surface est érythémateuse, mamelonnée surtout au niveau de la pointe et des bords. A la palpation, entièrement indolore, on perçoit une infiltration massive ferme, avec, au niveau de la pointe et des bords, des saillies nodulaires plus dures. Sous l'action de la poussée linguale les incisives inférieures ont pivoté vers l'avant et un diastème interincisif considérable s'est constitué. Les faces muqueuses des lèvres et des joues, ainsi que les gencives présentent également une surface tourmentée, marquée par endroits, de tâches purpuriques ou d'érosions hémorragiques, la palpation y révèle une infiltration lardacée, analogue à celle de la langue. Le diagnostic de macroglossie par amylose buccale est confirmé par l'examen histologique : le dépôt amyloïde déborde le territoire des muqueuses et touche les dents, l'infiltration dentaire est limitée à la prédentine, qui, de ce fait, est considérablement élargie.

Outre les signes buccaux, la malade présente une symptomatologie digitale : enraidissement frappant les articulations des doigts qui sont le siège d'élancements douloureux, surtout nocturnes, particulièrement pénibles. Les téguments palmaires apparaissent infiltrés épaissis, sclérodermiformes. Les tendons des fléchisseurs sont rétractés, ce qui empêche l'extension complète des doigts. Les muscles de l'éminence thénar sont atrophiques, la pulpe des quatre derniers doigts est hypoesthésique à tous les modes, et la peau au niveau des deux dernières phalanges est lisse, rétractée, atrophique. En somme il coexiste aux mains d'une part une infiltration palmaire et d'autre part, un mélange de troubles articulaires, nerveux et trophiques évoquant le syndrome du canal carpien, troubles certainement imputables à une névrite périphérique du nerf médian (confirmée par les explorations électriques neuro-musculaires).

Les lésions dermatologiques sont représentées en outre par de fines stries purpuriques sur les paupières supérieures, au voisinage de l'angle interne des yeux. On ne découvre ni les lésions papuleuses de la face et des mains ni la pigmentation orangée de la peau.

Myélogramme : infiltration diffuse plasmocytaire. Irrégularité de taille et de coloration. Quelques plasmocytes multi-nucléés.

Pas de douleurs osseuses. Pas de lacunes osseuses. Ni BENCE-JONES ni albuminurie. Pas d'anomalie de l'hémogramme. Vitesse de sédimentation accélérée. Electrophorèse augmentation α_2 et baisse γ .

***

En résumé il s'agit d'une amyloïdose révélatrice d'un myélome dont le syndrome osseux est très atypique. La sémiologie muqueuse particulièrement intense, avec une macroglossie extrêmement importante nous fait ranger cette observation dans le chapitre mono- ou oligo-symptomatique de l'amyloïdose. Cependant il existe la triade caractéristique glosso-digito-palpébrale.

***

OBSERVATION N° 34.

HURIEZ C. DESMONS F. BENOIT P. et PELCE P.H. 1956.

Il s'agit d'une femme de 70 ans, n'ayant eu aucun antécédent et présentant depuis trois mois une augmentation de volume de la langue pour laquelle elle avait subi sans succès dix séances de radiothérapie.

A l'examen : l'augmentation de volume est globale, sans bosselure, donnant au palper une sensation de rénitence, sans fluctuation ni zone indurée, indolore, et recouverte d'une muqueuse dépapillée dans son ensemble mais non ulcérée. On ne constate qu'une légère augmentation des deux glandes sous-maxillaires, sans aucune adénopathie ni induration du plancher buccal. L'examen somatique est sensiblement normal. On note cependant un amaigrissement de dix kilogs en six mois.

Biopsie linguale : le derme est le siège d'une dégénérescence amyloïde diffuse, mise en évidence par les colorations spécifiques habituelles.

Examens complémentaires : légère albuminurie mais pas de BENCE-JONES.

Vitesse de sédimentation non augmentée. Lipides totaux normaux. Epreuve au rouge Congo : 18 % du produit ont disparu en une demi-heure, 30 % en une heure. Biopsie du foie : aucun signe d'amyloïdose. Hémogramme

normal. Electrophorèse presque normale : légère augmentation des α_2 et β-globulines. La radio des os montre des signes de présomption au niveau des humérus qui présentent des images lacunaires à l'emporte-pièce au niveau de la partie supérieure de la diaphyse gauche.

Fémur : ostéoporose. Crâne : aspect microgéodique. Myélogramme : 4 % de plasmoblastes et 37 % de plasmocytes.

***

En résumé il s'agit d'une macroglossie, seule manifestation d'une amyloïdose systématisée primitive et seul symptôme clinique révélateur d'un myélome latent.

***

OBSERVATION N° 35.

DEGOS R. GARNIER G. OSSIPOWSKI B. BOUTET R. PERNOT J.M. 1955.

Il s'agit d'une femme de 57 ans admise pour des modifications linguales considérables gênant la mastication et la déglutition. Cependant cette macroglossie n'est pas le premier signe de l'affection : depuis un an la malade se plaignait d'une asthénie importante et de névralgies. Cette femme ne présente pas d'antécédents notables en dehors du fait qu'elle a eu un contact professionnel avec le Benzol pendant 30 ans.

Au premier examen on note que la malade est pâle, asthéniée, un peu dyspnéique. La langue est hypertrophiée dans toutes ses dimensions, elle a une surface très irrégulière et elle est le siège d'une infiltration diffuse. La face est parsemée de petites papules rosées et de vésicules plus ou moins hémorragiques. Les bords, très épais sont rouges, mamelonnés marqués par des végétations irrégulières et par des saillies globuleuses, les unes charnues et fermes, les autres assez volumineuses remplies par un liquide séro-hémorragique et reproduisant l'aspect d'hémolymphangiectasies. La langue saigne au moindre contact, elle gène la mastication et la parole, et devient très douloureuse. La face interne des lèvres et des commissures buccales est parsemée de végétations irrégulières, de papules rosées du volume d'un pois à celui d'un haricot.

L'examen trouve en outre une masse ferme sous-mentale et un ganglion sous-maxillaire droit ayant récemment augmenté mais connu depuis longtemps. Des lésions purpuriques en stries marquent les paupières au niveau de l'angle interne ; des ecchymoses de la face postérieure des mains et des avant-bras s'étendent depuis quelques semaines. D'ailleurs on note également : hématomes aux points de piqûres, gingivorragies.

Les radios montrent de multiples géodes osseuses crâniennes, humérales, claviculaires et costales.

Myélogramme : plasmocytose à 60 % dont certains atypiques.

Hémogramme : anémie. Vitesse de sédimentation : 20, 48, 147.

Protides totaux : 52 g. Sérine : 34 g. Globuline : 18 g $\frac{S}{G}$ = 1,8.

Electrophorèse Albumine : 65 %

α_1 : 7,5 α_2 : 14 β : 11,5 γ : 2

Albuminurie et traces de BENCE-JONES. Epreuve au rouge Congo : quantité de colorant disparue en une heure : 62 %.

Biopsie de la muqueuse linguale confirme le diagnostic d'amyloïdose systématisée.

Evolution : traitement anti-anémique : les saillies hémolymphangiectasiques diminuent de volume. Puis traitement à la cortisone.

***

En résumé on a affaire à une macroglossie caractéristique avec papules végétantes et bulles hémorragiques et dont les bords sont mamelonnés par des végétations irrégulières et des saillies globuleuses. A ce symptôme d'un myélome osseux multiple s'ajoute un syndrome purpurique et ecchymotique.

***

OBSERVATION N° 36.

KIELTS T.R. 1964.

Il s'agit d'une femme de 56 ans, ayant perdu 12 kg et traitée pour albuminurie depuis trois ans. Elle est adressée à l'hôpital de l'université de Michigan en mars 1963, pour des modifications diffuses mollasses de la muqueuse buccale. La malade rapporte qu'elle avait subi l'extraction d'une molaire gauche en Novembre 1962. En décembre 1962 elle remarquait l'apparition de multiples papules blanches sur la muqueuse buccale postérieure gauche. Par la suite ces lésions élémentaires devinrent coalescentes et atteignirent toute la muqueuse buccale et labiale progressivement. Les seuls troubles fonctionnels étaient l'apparition d'une sensibilité accrue au chaud et une légère sécheresse de la muqueuse. En février 1963 un premier diagnostic de "pachydermie buccale" fut porté. Puis l'extension aux muqueuses buccale et labiale se complétait.

L'examen en mars 1963 montre une femme sans baisse apparente de l'état général. Dans la bouche, toute l'étendue des muqueuses jugale et labiale revêt un aspect ridé, blanchi et quelque peu translucide. Ces tissus ne sont ni fermes, ni fixés, ni sensibles au toucher. Il n'existe pas d'inflammation ou d'ulcération. Ces modifications de la muqueuse se terminent au sillon gingivo-jugal dans tous les quadrants. Gencives, langue, plancher buccal, palais et hypopharynx apparaissent normaux. Un examen radiologique des alvéoles dentaires était

normal. Le diagnostic clinique de "naevus blanc spongieux" ou de stomatite allergique était évoqué. A la date de ce premier examen on pratique une biopsie : la configuration générale évoque une sclérodermie. Des techniques spéciales furent pratiquées. L'échantillon était métachromatique au violet de Paris et la coloration au rouge Congo était positive. L'histologie concluait à l'amyloïdose primitive. Examens de laboratoire : albuminurie ++.

Les autres examens de laboratoire sont dans des limites normales.

Electrophorèse : tracé perturbé avec 25 % de γ-globuline.

Protéinurie à 1,1 g par 24 heures. Pas de BENCE-JONES.

Biopsies : colon, reins, foie : pas d'amyloïdose.

Myélogramme : infiltration diffuse et modérée (10 à 12 %) de plasmocytes normaux et malins.

Un bilan cardiologique notait une légère atteinte du coeur par l'amylose mais ne nécessitant pas un traitement. On porte le diagnostic de myélome multiple avec amyloïdose secondaire. La malade est traitée au Cyclophosphamide (100 mg/jour). L'évolution est marquée par une insuffisance cardiaque progressive et la malade meurt d'une thrombose aortique au mois d'août 1963.

***

En résumé, il s'agit d'une amyloïdose, strictement localisée aux muqueuses jugale et buccale, dont l'infiltration molle, tomenteuse, diaphane est le seul signe ayant précédé de quatre mois un myélome dont l'évolution a été rapide. On note l'absence de macroglossie.

***

OBSERVATION N° 37.

JOULIA P. LE COULANT P. TEXIER L. DAVID-CHAUSSE J. 1951.

Il s'agit d'une femme de 66 ans admise en septembre 1950 pour des lésions de l'orifice buccal et de la vulve. Exitus 2 mois plus tard. Au mois de juin la malade constate de petites excroissances des lèvres et de la langue. Elle ne s'en inquiète qu'au mois d'août, les lésions buccales augmentant de façon anormale. La langue soufflée, hémorragique, gène la parole et l'absorption alimentaire. Enfin en même temps se développe un oedème important des grandes lèvres qui sont le siège de déformations semblables à celles de la langue.

A l'examen : les lèvres refoulées par une langue énorme, présentent des papules multiples, rosées, fermes, du volume d'un pois ou d'un haricot. De telles papules se retrouvent sur la muqueuse des joues et dans les régions retro-

commissuraires. La langue pend hors de la bouche, volumineuse ; ses bords sont valonés par des boursouflures du volume d'une cerise, de coloration brun rosé. La surface linguale rosée est parsemée de petites papules fermes, d'aspect cireux.

Les grandes lèvres sont épaissies et infiltrées, la grande lèvre gauche est déformée par des tuméfactions sphériques, en grappes, étendues jusqu'à l'orifice anal, du volume d'une grosse noisette. De telles formations occupent le pli inter-fessier et le pourtour anal, rappelant des condylomes "plats" exubérants. Leur coloration est analogue à celle de la muqueuse normale ou de teinte cireuse. Le toucher rectal perçoit des tuméfactions molles. La rectoscopie situe leur extension jusqu'à 5 cm de l'orifice anal.

A l'angle interne des deux paupières supérieures, il existe des lésions fermes, arrondies, papuleuses, du volume d'une lentille dont la teinte s'apparente très franchement à celle de la cire vierge. La palpation attentive décèle quelques formations nodulaires au cuir chevelu. En outre l'examen révèle dans les régions deltoïdiennes, dans les fosses sus- et sous-épineuses, de multiples nodosités, du volume d'un pois, paraissant enchassées dans l'aponévrose qui recouvre les muscles deltoïdes, indépendantes de la peau et indolores. Un oedème blanc, indolore, mou prenant le godet, est encore retenu.

Examens de laboratoire : albuminurie de 0,80 g à 4,50 g

Albumose de BENCE-JONES : présente. P.S.P. : 50 % au bout de 70 minutes. Urée 0,30 g pour mille. Lipémie : 3 g. Cholestérolémie : 3 g.

Protides totaux : 40 g pour mille. Sérum-albumine : 20 g.

Sérum-globuline : 20 g. Vitesse de sédimentation : 40 mm. 90 mm.

Calcémie : 90 mg. Phosphatases alcalines : 7 U.K.

Hémogramme : hémoglobine : 65 %. G.R. : 2.820.000. G.B. : 7.440.

Médullogramme : plasmocytes : 11. La nature tumorale myélomateuse de ces plasmocytes peut-être affirmée.

L'épreuve au rouge Congo montre au bout d'une heure, une fixation à 62 % (normale 80 %).

Electrophorèse (C.N.T.S. Dr J.P. SOULIER) conclusion : "diminution de la sérum albumine. Augmentation des globulines, portant essentiellement sur les α-globulines. Tracés plus proches de ceux donnés par les amyloses que ceux donnés par les myélomes".

Les radios osseuses révèlent une décalcification marquée du sacrum, des images géodiques des têtes fémorales et humérales et des massifs carpiens. Poumons : bronchosclérose très accentuée dans la zone infra-cardiaque droite.

Les fragments biopsiques (lèvre, péri-anal, paupière, nodule aponévrotique, muscle deltoïde gauche) confirment le diagnostic d'amyloïdose. Malgré des thérapeutiques diverses, l'état général décline, les lésions cutanéo-

muqueuses persistent inchangées, la dysphagie augmente et nécessite une alimentation par sonde gastrique. Les oedèmes progressent et aboutissent à un état d'anasarque. La tendance ecchymotique s'accentue. La malade meurt dans le marasme.

A l'autopsie il existe une péritonite plastique. La paroi de l'estomac est épaissie, cireuse, perforée en deux endroits. A l'examen histologique : des dépôts amyloïdes. Ces dépôts amyloïdes se retrouvent dans les muscles striés du deltoïde, de la langue des lèvres, dans les muscles lisses de l'estomac, de l'intestin grêle, des colons, du rectum, du coeur, des tissus péri-articulaires, et dans la média de nombreuses artérioles.

***

En résumé l'amyloïdose cutanéo-muqueuse est ici le reflet périphérique d'une amyloïdose viscérale systématisée. Elle a dévoilé une maladie de KAHLER et a précédé l'exitus de 6 mois. Si la sémiologie est ici complexe et caractéristique avec la macroglossie, le semis papuleux des muqueuses buccales, les nodosités cutanées et les papules des paupières, l'attention est particulièrement attirée par ces excroissances en grappes, d'allure plus condylomateuse que papillomateuse, atteignant le pourtour de la vulve et la marge de l'anus.

***

OBSERVATION N° 38.

COPPO M. BARATTA P.F. et BARIOLA C. (d'après FAYOLLE) 1951.

M. T. M... consulte à la clinique médicale de MODENE le 16 mars 1951. En 1947, diminution progressive de la libido, altération de l'état général et douleurs imprécises. En 1948 : oedème important des membres inférieurs et transformation des ongles et de la langue. Les ongles prennent l'aspect de papillomes végétants. La langue s'épaissit jusqu'à gêner la parole et l'alimentation. En 1949 : le malade fait une hématémèse : gastrectomie sub-totale. Le tableau général continue à s'aggraver, les oedèmes et les douleurs augmentent d'intensité, tandis que macroglossie et altérations trophiques des ongles sont de plus en plus nettes.

En mars 1951 : 2 signes retiennent l'attention : l'importante macroglossie et les oedèmes des membres inférieurs qui remontent jusqu'à la ceinture ; de plus on note une petite tâche hémorragique sur la face, provoquée par le rasoir, une infiltration dure et élastique occupe la base du visage et du cou. Les ongles, normalement insérés, se découpent en franges à leurs extrémités sous forme de touffes. La palpation abdominale met en évidence une hépatomégalie discrète, l'examen pulmonaire : des séquelles de pleurésie droite. L'examen cardio-vasculaire est normal. Il existe une hydrocèle bilatérale. Les épididymes sont gros,

durs, indolents, leur surface est nodulaire comme celle des déférents. On observe enfin autour de l'anus, des formations tumorales planes et dures en grand nombre. Une biopsie amygdalienne montre un "papillome corné".

En raison de la macroglossie considérée comme une amylose linguale, les lésions unguéales et péri-anales envisagées comme une forme de papillomatose symptomatique d'une néoplasie viscérale, des examens de laboratoire sont pratiqués. Protides totaux : 86 g pour mille. Albumine : 41. Globuline : 45. Fibrinogène : 0,62 g %. $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}} = 0,90$. Myélogramme : plasmocytes quelques fois groupés, très souvent polynucléés, ayant en de rares champs des aspects syncitiaux. L'examen cytologique du liquide des bourses révèle des cellules identiques groupées en de véritables îlots. Les radios osseuses sont en faveur de la maladie de KAHLER. L'étude électrophorétique du sérum confirme le diagnostic.

***

En résumé, il s'agit d'une amyloïdose à localisation génitale initiale, ayant évolué lentement vers une maladie de KAHLER, révélée par une papillomatose unguéale et péri-anale et par une macroglossie.

L'étude de la moelle osseuse, les modifications protéiques du sérum, les radiographies osseuses, confirment le diagnostic de myélome multiple.

***

OBSERVATION N° 39.

DUPERRAT B. CHASSIGNEUX T. SALCZER R. 1955.

Il s'agit d'un homme de 72 ans, d'origine sicilienne, qui entre à l'hôpital Saint-Louis, pour des végétations cornées apparues six mois auparavant et siègeant sous les ongles des mains.

A l'examen, les formations végétantes cornées, en bouquets verruqueux se présentent sous forme d'éléments de coloration brun clair, de consistance élastique, allongés dans le sens du grand axe des doigts. Ces végétations respectent les orteils ; elles ne touchent que certains doigts des mains, prédominant aux pouces. L'ongle du pouce droit est soulevé et fendu, comme cela se voit dans les néoformations prenant naissance dans le sillon, fait qui ne se rencontre pas dans la verrue vulgaire sous-unguéale. La langue est normale. Il n'y a pas de modifications cutanées.

Les auteurs se rappelant l'observation de COPPO et collaborateurs s'orientent vers une maladie de KAHLER et retiennent à l'interrogatoire une douleur du bras droit et de la cage thoracique existant depuis plusieurs mois. Les radios du squelette révèlent de nombreuses géodes à l'emporte-pièce, sur les côtes,

le crâne, le maxillaire inférieur, les humérus et les fémurs. Le médullogramme montre un taux élevé de cellules plasmocytaires et plasmoblastiques, sans cellules de MOTT, de 70 à 95 % selon les champs examinés. La vitesse de sédimentation à 144 mm/1re heure. Albumosurie de BENCE-JONES. Par contre ni le dosage des protides ni l'électrophorèse du sérum ne montrent de perturbations notables en dehors d'une hypoglobulinémie discrète. En revanche l'électrophorèse des urines met en évidence un pic globulinémique Y-élevé. La biopsie d'une végétation sous unguéale montre de nombreux dépôts dermiques dont la nature amyloïde est signée par l'affinité tinctoriale qu'ils présentent pour le violet de Paris : ils apparaissent grâce à ce colorant d'un rouge franc.

L'épreuve par le rouge Congo donne des résultats intéressants à un double point de vue : le colorant disparaît rapidement du sang circulant d'une part, et d'autre part les éléments sous-unguéaux prennent de façon progressive une teinte rouge orangé. Il n'apparaît pas d'autres zones colorées sur la peau. La biopsie d'un fragment cliniquement sain ne montre pas de dépôts amyloïdes.

***

En résumé, il s'agit d'une maladie de KAHLER latente, objectivée par le myélogramme, les modifications urinaires et les radiographies osseuses et révélée par des végétations cornées sous-unguéales, unique manifestation de l'amyloïdose.

***

OBSERVATION N° 40

PERLOFF J.K. (d'après LIENHARD) 1954.

Il s'agit d'un homme de 54 ans hospitalisé pour insuffisance cardiaque et douleurs angineuses. Ces douleurs ont débuté 2 ans et demi auparavant, puis s'est constituée progressivement une insuffisance cardiaque globale avec signes de stase importants, anorexie, nausées, amaigrissement. Une alopécie presque totale se constitue avec un cuir chevelu très épais, inextensible et une éruption purpurique intense, généralisée. Les biopsies du cuir chevelu et de la gencive révèlent alors l'amyloïdose. Il n'y a pas de douleurs osseuses et les radiographies ne montrent qu'une décalcification diffuse. Mais la vitesse de sédimentation est à 140 mm, le myélogramme comporte 50 % de plasmocytes anormaux et il y a une protéinurie de BENCE-JONES.

Le traitement semble sans effet et l'autopsie révèle une amylose très diffuse atteignant le coeur, la peau, les poumons, le tube digestif, le foie, la rate et les reins.

GOLTZ, en 1952, rapporte un cas presque semblable d'alopécie non pas diffuse mais en aires : son malade présentait une chute des cheveux ainsi que des sourcils, des poils axillaires et pubiens. Les cheveux étaient claire-semés et apparaissaient secs et sans vie. En plus d'un épaississement du cuir chevelu il apparaissait à la palpation des nodules ainsi que dans la nuque

et la région ano-génitale. La peau axillaire, sans altération apparente était infiltrée de façon diffuse et massive par l'amyloïde.

***

En résumé, ces deux observations illustrent une localisation particulière que peut atteindre l'amyloïdose : le cuir chevelu. Cette atteinte s'accompagne soit d'une alopécie diffuse, soit d'une alopécie en plaques. Il est curieux de constater que dans l'observation de PERLOFF l'amyloïdose systématisée primitive s'étendait à des organes habituellement touchés par l'amylose secondaire seule.

oOo

C O M M E N T A I R E S

FREQUENCE DE L'ASSOCIATION MYELOME-AMYLOSE

DAVID-CHAUSSE en 1951 relève 20 observations de maladie de KAHLER sur 105 cas d'amyloïdose systématisée et KYLE et BAYRD (1961) notent 23 plasmocytoses formellement malignes sur 81 cas d'amyloïdose primitive.

FRUHLING, KEMPF, et CHALDI établissent des statistiques sur 21.000 autopsies faites de 1920 à 1960 : sur 203 cas d'amylose, 16 d'entres elles sont liées à une plasmocytose maligne ; mais LIENHARD fait remarquer qu'entre les années 1920 et 1932, où l'amyloïdose systématisée primitive n'était pas nettement classifiée au sein des amyloses, les auteurs n'ont décrit que des amyloses secondaires, tandis qu'entre 1944 et 1958, sur 39 amyloses autopsiées 9 sont du type primitif dont 8 associées à une affection plasmocytaire maligne.

Par contre l'association de l'amyloïdose, par rapport aux plasmocytoses malignes, est généralement évaluée de façon plus faible. Elle varie selon les auteurs et selon le type de plasmocytose maligne.

a - Dans le myélome multiple la statistique varie selon les auteurs : 6 % pour ATKINSON, 17 % pour MAGNUS-LEVY, 15 à 20 % pour SNAPPER, 15 % pour LEINBROCK, 20 à 30 % pour DEGOS, 39 % dans la série de WARTER, 14 % pour FRUHLING et coll.

b - Dans la myélomatose diffuse l'association de l'amylose apparaît plus fréquente pour FRUHLING (20 %).

c - L'association dans le plasmocytome solitaire paraît exceptionnelle.

d - WARTER possède dans sa série une leucose à plasmocytes avec amyloïdose et il n'aurait pas retrouvé dans la littérature une telle association.

En fait l'amyloïdose se rencontre au cours de la maladie de WALDENSTRÖM et de toutes les dysprotéinémies, et peut s'observer au cours d'autres maladies, mais dans ce cas il existe souvent une prolifération plasmocytaire notable. OSSERMAN reprend et complète la théorie de l'origine plasmocytaire de l'amyloïdose systématisée, APITZ, MAGNUS-LEVY, et la statistique de KYLE et BAYRD (que nous verrons plus loin) concluent en faveur de cette théorie.

Cette grande fréquence de l'amylose au cours des plasmocytoses malignes contraste avec son extrême rareté dans les affections malignes non plasmocytaires. LE COULANT estime qu'en dehors du myélome l'association d'une maladie amyloïde avec un cancer n'est peut-être que fortuite. FRUHLING et coll. sur plusieurs milliers de cas autopsiés, n'ont observé que 6 cas d'amyloses au cours d'affections malignes. "Ces faits constituent un argument de poids en faveur de la responsabilité du plasmocyte dans la genèse de l'amylose". (WARTER).

TABLEAUX CLINIQUES

Nous avons vu d'après les observations choisies, le polymorphisme des lésions de l'amyloïdose systématisée primitive type LUBARSCH chez le myélomateux.

I. - Le syndrome cutané ne s'observerait que dans 20 % des cas selon le Professeur DEGOS, mais quand on l'observe il permet de reconnaître facilement l'affection.

1 - Les manifestations purpuriques sont éminemment fréquentes, associées le plus souvent aux autres symptômes dont elles modifient la teinte, mais survenant parfois en peau saine, évocatrices à elles seules par leur topographie. Les hémorragies cutanéo-muqueuses, pulmonaires ou digestives évoluant selon les statistiques de 18 à 50 %. Le purpura apparaît sous la forme pétéchiale ou ecchymotique. Les ecchymoses prennent parfois une disposition en stries linéaires (observations n° 24 et 34) pouvant simuler une pathomimie. Les pétéchies s'observent surtout sur les muqueuses. Parfois il s'agit de phlyc-

tènes séro-hématiques apparaissant sur les ecchymoses cutanées (observations n° 22 et 24) ou sur la langue (observation n° 35).

Les mécanismes de ces troubles hémostatiques sont diversement interprétés.

a) En ce qui concerne les facteurs de la coagulation proprement dits, diverses perturbations ont été signalées : rares cas d'hypofibrinémie, d'anticoagulants circulants (observation n° 24). Plus fréquemment abaissement du taux de prothrombine.

b) Fragilité vasculaire : cette opinion repose davantage sur des constations anatomiques (envahissement des parois artériolaires par la substance amyloïde) que sur des données biologiques : l'exploration du temps vasculoplaquettaire de l'hémostase est souvent normale.

c) Quelques cas rapportés par BOUREL font état d'un déficit acquis en facteur STUART-PROWER ou facteur X. Ce déficit serait probablement dû à une adsorption du facteur X par la substance amyloïde.

2 - L'amyloïdose localisée pseudo-tumorale, où le dépôt amyloïde est nodulaire ou en plaque, gris rosâtre, prédominant à la face et aux paupières, ne fait pas partie des symptômes observés dans l'amyloïdose primitive associée au myélome. Cependant l'observation de PERLOFF (n° 30) mentionne des nodules sous-cutanées, et BRUNSING et MAC DONALD (observation n° 26) des nodules palmaires. BAZEX (observation n° 29) décrit des placards discoïdes, violacés et atrophiques que l'on ne peut classer dans les deux types suivants (et de beaucoup les plus fréquents).

3 - Le type éruptif : la lésion élémentaire est constituée par une papule de petite taille, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, hémisphérique ou aplatie, à peine surélevée, de couleur souvent comparée à celle de la cire vierge ou rosée, orangée, prenant parfois une teinte ecchymotique ; elle est ailleurs semi-translucide. Au palper elle est dure, enchassée dans le derme ou seulement ferme. Les papules peuvent par coalescence former de petites plaques surélevées et brillantes en des régions électives. Le siège de l'éruption est habituellement péri-orificiel ; les paupières sont

envahies avec une particulière fréquence et notamment l'angle interne de la paupière supérieure, mais également le pourtour du nez, de l'hélix, les régions péri-buccales et les régions péri-vulvaires et péri-anales. Les papules peuvent encore être observées aux cuisses, au dos, à la face antérieure du thorax, au cou, aux paumes des mains où elles soulèvent la couche cornée, parfois localisées à la pulpe des doigts ou dans les espaces interdigitaux. Elles sont indolores et inconstamment prurigineuses (BLUEFARB signale un prurit au niveau de papules localisées aux dos des mains, au cou, aux avant-bras, au front et autour du conduit auditif externe). Parfois elles réalisent une véritable papillomatose.

4 - Le type infiltrant "donne à la peau une teinte cireuse ou porcelainée et une consistance épaisse, dure, pseudo-sclérodermique" (DEGOS). Cet pseudo-sclérodermie amyloïde de GERSTEL atteint avec une particulière prédilection les régions cervico-faciales et les mains ; la face prend un aspect figé avec perte de la mimique et limitation des mouvements de la bouche et des paupières. Les doigts sont parfois boudinés, rouges ou violacées, sensibles et maladroits. Un syndrome de RAYNAUD de type sclérodermique peut s'ajouter à ce tableau, de même les troubles musculaires envisagés plus loin. Des papules parsèment souvent la nappe infiltrée.

5 - Les pigmentations anormales. Il peut s'agir d'une pigmentation brunâtre diffuse ou circonscrite aux paupières, à la base du cou, au pourtour de l'anus ou aux régions sous-maxillaires. Ailleurs le tégument revêt dans certaines zones une teinte franchement orangée (l' "homme orange" de GOUGEROT). FAYOLLE dans sa thèse rapporte une observation inédite de pigmentation orangée au visage et aux mains. Enfin WARTER a rapporté récemment le cas d'une pigmentation verte des téguments (atteingnant surtout le visage et la langue) au cours d'une plasmocytose maligne diffuse. L'autopsie retrouvait cette coloration verte selon la disposition cardio-glosso-digestive et vasculaire, et une plasmocytose en différents organes. Mais il existait surtout un trouble du métabolisme de la Tyrosine (élimination dans les urines de très fortes quantités d'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique et d'acide para-hydroxy-phényl-lactique). Ce trouble semble jouer un rôle, d'après l'auteur, par accumulation d'un produit intermédiaire vert.

6 - Autres lésions. Le cuir chevelu, nous l'avons vu, peut-être atteint par l'infiltration amyloïde, avec alopécie diffuse ou en aires. HURIEZ et coll. décrivent dans une observation d'amyloïdose particulièrement typique par son aspect et ses localisations cutanéo-muqueuses, chez une femme de 60 ans sans myélome manifeste, une pachydermie verticellée du cuir chevelu avec prurit, alopécie diffuse mais non totale et canitie de la région proximale du cheveu. Ailleurs les ongles sont atteints : il s'agit d'une papillomatose sous-unguéale pouvant être le seul signe visible de l'amyloïdose (COPPO, DUPERRAT), ou d'une fragilité excessive de l'ongle allant jusqu'à leur disparition (GOLTZ, KNORP). Un cas d'atrophie ichtyosiforme est signalée par BLUEFARB dans le cadre des amyloïdoses.

II.- Lésions muqueuses. Cependant ces multiples symptômes cutanés ne doivent pas faire passer au second plan les lésions muqueuses.

La macroglossie "est de toutes les manifestations de l'amyloïdose systématisée la plus caractéristique, elle évoque immédiatement l'affection". (DEGOS). On la retrouve dans 26 % des cas pour KYLE et BAYRD.

Sur 27 cas d'amyloïdose, OSSERMAN dénombre 14 macroglossies dont une moitié constitue un signe d'accompagnement et l'autre moitié le signe prédominant. Son atteinte peut-être longtemps latente. Les signes de début sont divers : papules ou nodules parfois translucides, souvent hémorragiques, comme dans le cas rapporté par DEGOS et coll. (observation n° 35). Des ulcérations, des pétéchies, peuvent se surajouter.

La langue augmente de volume soit progressivement soit par poussées, déterminant une gène importante de l'élocution et de la déglutition. "Elle peut devenir monstrueuse, faisant saillie hors de la bouche, avec salivation incessante. Sa surface est irrégulière parsemée de nodules, de vésiculobulles hémorragiques, de fissures, de sillons profonds parfois de véritables tumeurs" (DEGOS). Ailleurs la macroglossie est diffuse, augmentant en masse tout l'organe, sans bossulure, sans zone indurée ou mollasse comme dans l'observation de HURIEZ (observation n° 34) où elle représente le seul signe révélateur. Plus rarement la langue s'atrophie dans sa partie antérieure, (observation d'IVERSSON et MORRISSON). La macroglossie est souvent accompagnée d'une intumescence des glandes sous-maxillaires et sub-linguales (observation n° 34).

les ganglions peuvent être hypertrophiés. Une masse tumorale sous-mentale est parfois reconnue à la palpation.

Les muqueuses peuvent être atteintes par les mêmes lésions que celles de la peau : pétéchies, semis papuleux ou infiltration diffuse (le pharynx peut-être touché). Les lèvres sont souvent le siège de nodules ou de papules, parfois de bulles hémorragiques, de saillies volumineuses ou d'ulcérations douloureuses. L'infiltration du plancher de la bouche accompagne souvent la macroglossie. Ailleurs les muqueuses jugales, ou labiales, sont le siège d'une infiltration lardacée ou d'une coalescence de papules blanches (observation n° 33 et n° 36). Parfois la muqueuse nasale est atteinte, ainsi que la muqueuse ano-rectale "où les dépôts amyloïdes pouvaient être confondus avec des condylomes syphilitiques" (SNAPPER). Celà met en évidence l'intérêt de la biopsie rectale dans la recherche de l'amylose. Les grandes lèvres peuvent être infiltrées et déformées par des tuméfactions sphériques telles que dans l'observation de JOULIA et LE COULANT (observation n° 37). Dans l'observation rapportée par le même auteur et ses coll., où l'amyloïdose systématisée s'assompagnait d'une infiltration plasmocytaire et d'un épithélioma secondaire du foie, l'atteinte génitale est prédominante : "le prépuce est le siège de proliférations mollasses ou au contraire tendues, formées de nodules de la taille d'un pois à celle d'une amande, séparées par des sillons profonds. Elles sont disposées en collerette autour de l'orifice préputial, de couleur cire vierge ou rosée, parfois même translucides. Au niveau du gland on trouve des lésions de même aspect, mais plus tendues, plus dures".

Au total la séméiologie cutanéo-muqueuse est très riche : les différents symptômes sont isolés, ou variablement associés chez un même malade. Entre tous il est une triade caractéristique : l'atteint glosso-digito-palpébrale.

En dehors de ce syndrome cutané et muqueux, l'amyloïdose atteint de nombreux viscères :

- L'appareil cardio-vasculaire est une localisation des plus fréquentes. L'atteinte cardiaque est responsable de 40 % des causes de décès dans l'amyloïdose. Quand elle se manifeste cliniquement il s'agit d'une insuffisance

cardiaque congestive : les complexes Q.R.S. et T. sont de basse amplitude de même que les dérivations précordiales extrêmes. Cette asystolie ne réagit pas au traitement toni-cardiaque. Mais l'atteinte asymptomatique semble encore plus fréquente, la découverte anatomique de minimes dépôts amyloïdes est évaluée à 80 %.

- Les muscles striés sont atteints dans 30 % des cas. Il s'agit de nodosités ou d'hypertrophie, telle que dans l'observation de DEGOS et coll. où l'amyloïdose s'accompagne d'une plasmocytose médullaire et d'une véritable "myosite amyloïde" englobant les muscles de la ceinture scapulaire et pelvienne alors que les masticateurs sont atrophiés. L'observation de JORGENSEN (observation n° 28) montre un aspect de dermatomyosite. A l'électromyogramme l'amplitude des tracés peut être légèrement diminuée .

- L'atteinte ostéo-articulaire est également fréquente, réalisant un tableau de "péri-arthrite". Le "syndrome du canal carpien" est particulièrement caractéristique. Les troubles commencent par une paresthésie avec engourdissement et maladresse des doigts, puis se complètent par une atrophie des muscles thénariens et une hypoesthésie dans le territoire du médian. Les polynévrites amyloïdes sont dues à la présence d'amyloïde soit dans la paroi des vasa-nervorum, soit entre les fibres nerveuses. Certains auteurs attribuent le syndrome du canal carpien à l'infiltration amyloïde arthro-synoviale.

- Enfin d'autres atteintes peuvent s'observer : appareil digestif, appareil respiratoire, système nerveux central, et rarement foie, rate, reins comme dans l'amylose secondaire.

L'évolution de l'amyloïdose est courte. La durée moyenne est évaluée selon KYLE et BAYRD à 21,1 mois, et selon RUVAKINA à 26,1 mois. Aucun traitement valable n'existe. Les traitements classiques agissant sur le myélome sont au contraire des facteurs favorisant l'amyloïdose expérimentale (corticoïdes, ACTH, les rayons X et les moutardes azotées, comme nous le verrons plus loin). WALDENSTRÖM proscrit formellement l'emploi du Melphalan dans les myélomes associés à l'amylose.

oOo

HISTOLOGIE

Les lésions cutanées prédominent dans le derme, les lésions muqueuses, dans la sous-muqueuse. Une mince lame de tissu collagène normal sépare l'épiderme des dépôts de substance amyloïde, qui envahissent le derme moyen et profond, soit en blocs isolés soit en couches continues. La substance amyloïde entoure les glandes sudoripares et les vaisseaux. Parfois dans l'hypoderme engainant les vésicules adipeuses de l'hypoderme, les gangues amyloïdes leur confèrent un aspect alvéolaire en "nid d'abeille". Dans les vaisseaux, initialement l'amyloïde siège dans la couche interne des petites artères et des artérioles, puis envahit la média et l'adventice, réalisant une infiltration diffuse, étendue en un dépôt circonscrit et micronodulaire.

Nous envisagerons avec l'étude de la substance amyloïde, les différentes affinités tinctoriales.

CARACTERES ET DIAGNOSTIC DU MYELOME AMYLOGENE

Existe-t-il une symptomatologie distincte qui permette d'établir un tableau clinique particulier pour ce myélome ?

Certes il existe certains caractères particuliers, mais son isolement est difficile en raison de l'intrication des signes propres au myélome et de ceux dépendant de l'amyloïdose.

A - Rapports anatomo-cliniques de l'association myélome-amyloïdose.
Il est très difficile de fixer les limites du cadre qui reviennent en propre à chacun. En effet, l'amylose s'accompagne souvent de modifications des globu-

lines sériques (augmentation des α_2 et β globulines avec baisse du taux des albumines) et presque constamment d'une plasmocytose médullaire réactionnelle (et ceci se retrouve dans l'amylose expérimentale). Il est en effet impossible de préciser dans de nombreuses observations, si l'on a affaire à l'aspect primitif ou réactionnel de la plasmocytose. APITZ, en 1940, démontra la présence de plasmocytes anormaux tant quantitativement que qualitativement dans une grande proportion d'amyloïdoses dites primitives, et il pense que beaucoup, sinon tous les cas d'amyloïdoses idiopathiques sont des myélomes méconnus. Cette opinion est fort contestée. OLMER estime qu'il existe des amyloïdoses sans myélome, et nous avons vu les différentes statistiques au sujet de l'association. KYLE et BEARD sur 81 malades atteints d'amylose étudièrent 44 myélogrammes : 23 fois ils attestaient incontestablement une plasmocytose maligne, 13 fois ils révèlaient une plasmocytose et 8 fois, la moelle n'était pas tout à fait normale.

De même la protéinurie de BENCE-JONES, recherchée chez 58 de ces malades, était présente dans 17 cas, dont 12 seulement présentaient un myélome authentique. Ces auteurs estiment que l'amyloïdose primitive est une affection plasmocytaire et que s' "il faut la distinguer du myélome, d'autres tests de discrimination sont nécessaires". WARTER et coll. rapportent une observation d'amylose très intense où la plasmocytose médullaire était trouvée, à des examens différents, variable, pour disparaître finalement au moment de la mort. Pour DEGOS, l'association d'une amyloïdose systématisée à une plasmocytose maligne doit-être plus fréquente que ne le laisse supposer le nombre de cas rapportés dans la littérature.

MAGNUS-LEVY, OSSERMAN pensent que l'amyloïdose a pu précéder, parfois de plusieurs années, les signes cliniques et squelettiques du myélome. L'amylose va provoquer la mort par son évolution propre et les signes cliniques, qui lui appartiennent, "sont longtemps la seule manifestation d'une plasmocytose maligne difficile à saisir, car plus ou moins masquée par l'étouffement amyloïde". (FAYOLLE).

Le diagnostic ante mortem du myélome s'avère donc difficile, basé sur les seuls critères de malignité de la plasmocytose, de la protéinurie de BENCE-JONES, et des perturbations électrophorétiques, et il faudrait exiger

d'autres critères fondés sur les techniques modernes. Parfois le diagnostic, ne peut-être fourni qu'à l'autopsie : ainsi dans l'observation de JAFFE et LICHTENSTEIN, aucun signe clinique ou cytologique n'avait permis d'affirmer l'origine myélomateuse : les os étaient normaux macroscopiquement, mais il existait une infiltration diffuse plasmocytaire. Cependant la vérification anatomique elle-même ne suffit pas toujours à prouver la réalité du myélome. GOLTZ souligne qu'il n'y a pas de corrélation possible entre l'importance des dépôts amyloïdes et la taille de la tumeur plasmocytaire, si petite parfois qu'elle échappe à l'examen autopsique. OSSERMAN évoque deux hypothèses : soit qu'il s'agisse d'une prolifération plasmocytaire très localisée ayant pu échapper aux recherches anatomiques, soit qu'il s'agisse d'un myélome "stabilisé dans une phase hypoplasique".

Ceci fait comprendre l'hésitation dans laquelle on se trouve devant ces observations d'amyloïdose présentant : troubles électrophorétiques ou plasmocytose médullaire non maligne cytologiquement. S'agit-il dans ces cas d'une plasmocytose maligne occulte ou d'un état "prémyélomateux" (BOUSSER) ? L'évolution mortelle, accélérée par le processus amyloïgène, ne permet pas toujours au myélome de se dévoiler. L'autopsie est souvent décevante.

Au total, il est difficile d'affirmer ou de nier en bloc la légitimité de l'incorporation de ces amyloïdoses, avec réaction plasmocytaire, dans le cadre des myélomes amylogènes. Ainsi l'autopsie ne révéla pas de myélome dans l'observation de DEGOS et coll. où l'amyloïdose cutanéo-muqueuse et musculaire (myosite amyloïde) était accompagnée d'une élévation des α_2 globulines à 28 % et d'une plasmocytose médullaire à 38 %.

Dans l'observation de LE COULANT et coll. l'amyloïdose systématisée à localisation génitale (avec épithélioma secondaire du foie) s'accompagne d'un pic à 44 % des globulines lentes, avec infiltration plasmocytaire massive des lésions cutanées biopsiées et plasmocytose médullaire modérée à 10 %.

B - Les caractères du myélome amylogène.

Certains auteurs (OLMER, WARTER) estiment que ce myélome ne revêt pas de caractères cliniques ou radiologiques particuliers. Cependant il existe à notre avis, quelques particularités, qui, bien que non constantes, méritent d'être soulignées.

- Du point de vue clinique et radiologique il convient de noter l'atypie fréquente du syndrome osseux. Nous avons pu constater ce fait dans les observations décrites précédemment : absence de douleurs osseuses, l'amyloïdose pouvant aussi bien être associée radiologiquement à un myélome typique polygéodique avec fractures spontanées, qu'à une myélomatose décalcifiante diffuse. Mais le plus souvent les signes de lyse manquent ou sont minimes.

OSSERMAN, sur une étude de 27 cas d'amyloïdose avec dyscrasie plasmocytaire, évoque 14 cas sans destruction osseuse. LIENHARD, dans sa thèse, signale sur 35 observations, des douleurs osseuses dans 13 cas, des signes radiologiques (y compris la décalcification diffuse) dans 22 cas, une intégrité radiologique dans 13 cas.

- Du point de vue biologique LIENHARD remarque la fréquence relative d'une vitesse de sédimentation peu accélérée (inférieure à 50 mm dans la première heure dans 50 % des cas). De nombreux auteurs soulignent que l'hyperglobulinémie, si fréquente au cours du myélome, est rare dans le myélome amylogène (et même il existerait souvent un abaissement de la protidémie totale). Sur II malades de SNAPPER et TURNER trois seulement avaient des taux de globulines supérieurs à la normale. LIENHARD note sur 28 protidémies : 7 cas entre 80 et 100 g/litre, 15 cas entre 80 et 55, 6 cas au-dessous de 55 g. DAVID-CHAUSSE trouve une hyperprotidémie dans 3 observations sur 10.

- Sur le plan cytologique. L'aspect des plasmocytes dans les myélomes avec amyloïdose est très variable. Tantôt ils sont franchement tumoraux, tantôt ils se rapprochent des plasmocytes normaux à des stades variables de maturation. WARTER a trouvé dans plusieurs cas des cellules myélomateuses ayant l'aspect de plasmoblastes encore très proches de la cellule réticulaire originelle. La présence de substance amyloïde est parfois retrouvée dans les tumeurs myélomateuses. Un film de substance amyloïde a pu être observé autour des plasmocytes par certains auteurs. Bien plus, la présence d'une substance évoquant l'amyloïde a plusieurs fois été signalée. Ces inclusions plasmocytaires, avec colorations métachromatique, se présentent sous forme de dépôts arrondis, angulaires ou cristallins. KEMPF a constaté dans un cas de sarcome plasmocytaire, la présence dans certains plasmocytes de volumineuses inclusions "en oursin", qu'il considère comme étant de nature amyloïde. Ces images

ne semblent pas correspondre à un processus de résorption ou de phagocytose, et, si l'on connaît l'existence de granulome de résorption giganto-cellulaires dans les sarcomes plasmocytaires, conséquence d'un rôle xénique de l'amylose, les plasmocytes ne semblent pas impliqués dans ces réactions. La plupart des auteurs dénient au plasmocyte toute propriété phagocytaire.

- Sur le plan électrophorétique, si le tracé est parfois typique avec un pic myélomateux au niveau des β ou des γ-globulines, il est très souvent particulier avec une élévation des α_2 globulines (15 à 50 % de la répartition électrophorétique selon lescas) et quelques fois aussi des βglobulines. De toutes façons les α_2-myélomes sont ici plus fréquents et parallélement l'hypo- γ -globulinémie est fréquente.

- Sur le plan urinaire. L'existence d'une protéinurie de BENCE-JONES a paru particulièrement fréquente au cours du myélome amylogène pour certains auteurs, alors qu'elle n'est retrouvée que dans 40 % environ des cas de myélome. Sur les 35 observations étudiées par LIENHARD, cette protéinurie de BENCE-JONES existe dans 22 cas. LIENHARD va même plus loin : en comparant la fréquence de l'albumosurie de BENCE-JONES et la fréquence de l'élévation dans la zone électrophorétique des α ou βglobulines, il pense que, tant sur le plan sanguin qu'urinaire il pourrait s'agir des mêmes protéines de faible poids moléculaire type BENCE-JONES (capables de passer le filtre rénal), protéines que peut sécréter le plasmocyte malin. L'hypoprotidémie, dans les myélomes amylogènes, pourraît s'expliquer par la fuite urinaire, et aussi par le fait qu'une protéine circulante serait utilisée à la formation des dépôts amyloïdes. Ainsi il pourrait exister une induction amylogène au cours de certains myélomes, liée à la sécrétion par le plasmocyte malin d'une protéine de faible poids moléculaire, soit isolée, soit associée à d'autres protéines anormales. Mais pour affirmer cette théorie (de la prédisposition de certains myélomes à induire l'amylose) il faudrait avoir un grand nombre d'investigations immuno-électrophorétiques sur le sérum et les urines.

C - Conclusions de ces données. D'une part comme le fait ressortir la plupart des auteurs (COSTE et DELBARRE, DEGOS, Le COULANT, SNAPPER et TUNNER, OSSERMAN, LIENHARD) le myélome amylogène a souvent une physionomie particulière. D'autre part il existe une chaîne ininterrompue d'observations de l'amyloïdose

primitive systématisée allant d'une plasmocytose discrète jusqu'aux signes de myélome typique. Si l'on admet que la plasmocytose est responsable de l'amyloïdose primitive, certains auteurs pensent qu'il n'est pas indispensable de donner un caractère malin à cette plasmocytose. APITZ remarque qu'il n'y a pas de frontière absolue entre les métabolismes physiologiques et pathologiques des plasmocytes. Ainsi les dépôts amyloïdes seraient la conséquence de la précipitation in-situ de plusieurs substances dont certaines protéines anormales circulantes qui seraient sous la dépendance de la dyscrasie plasmocytaire, celle-ci étant soit une prolifération maligne, soit une simple dyscrasie bénigne. A la lumière des observations étudiées nous pencherions, sans pouvoir l'affirmer, vers une théorie uniciste réunissant amyloïdose et plasmocytose. L' "amyloïdose primitive est une affection plasmocytaire" (KYLE et BEARD) et s' "il faut la distinguer du myélome, d'autres tests de discrimination sont nécessaires". Enfin TEILUM conclut, en 1964 : "bien qu'il n'y ait pas de raison de considérer que les cas d'amylose primaire soient des myélomes occultes, la distribution et la composition commune des agrégats amyloïdes dans ces deux états évoquent une similitude de mécanisme pathogénique".

oOo

LA SUBSTANCE AMYLOIDE.

La substance amyloïde est un matériel pathologique extracellulaire, solide, élastique et amorphe, caractérisé par sa biréfringence en lumière polarisée et par son inertie physico-chimique. En effet elle est insoluble dans l'eau, elle résiste aux enzymes protéolytiques et à l'action des acides et des bases diluées. Elle est soluble seulement dans les solutions basiques à un pH supérieur à 10. Optiquement homogène et acidophile, elle est reconnaissable par ses affinités tinctoriales particulières.

- Composition chimique. Elle est encore mal connue (difficulté d'obtenir un certain degré de pureté). Il y a une variabilité des réactions histo-chimiques d'un échantillon à l'autre. La substance amyloïde contient de l'eau, une fraction protidique et une fraction glucidique. La plupart des études ont en effet montré qu'il s'agissait toujours à la fois de protéine et de polysaccharide.

a) La composition de la fraction protidique est discutée, il s'agit vraisemblablement de plusieurs protéines ou gluco-protéines. Ces protéines sont riches en acides aminés porteurs de liaisons disulfure, en glycocolle, et en acides aminés aromatiques : tryptophane et tyrosine (rappebns la pigmentation verte de WARTER liée à un trouble de cet acide aminé). Le taux bas en proline et en hydroxyproline suggère qu'il n'y a pas de collagène. Certaines techniques d'immuno-histochimie ont permis d'étudier la substance amyloïde in situ étant donné son insolubilité.

Par la technique de COONS, certains auteurs trouvèrent une fixation d'anti- γ-globulines fluorescentes sur l'amyloïde et conclurent que la matière amyloïde contenait des γ-globulines ; OSSERMAN va même jusqu'à créer

le terme de "gammaloïdose", mais d'autres travaux semblent démentir cette thèse : les techniques immuno-chimiques ne permettent pas de déceler des γ-globulines normales dans la substance amyloïde ; des anti γ-globulines marquées à la ferritine ne présentent pas une adhérence spécifique avec des fibrilles amyloïdes ; les dépôts amyloïdes possèdent un point iso-électrique de pH 5, différent de celui des γ-globulines, mais identique à celui des α ou β-globulines. Plusieurs arguments font penser que la fraction protidique est essentiellement constituée d' α_2 globulines (techniques immuno-chimiques). Enfin OSSERMAN signale que récemment, dans certains échantillons de substance amyloïde, la présence de composants protéiques du complément (particulièrement C'3) a été mise en évidence.

b) La fraction glucidique est évaluée selon CALKINS et COHEN à 5 % d'hydrate de carbone. De nombreux travaux ont montré la présence de muco-polysaccharides. D'autres auteurs ont montré que les acides uroniques (dont l'acide hyaluronique et l'acide chondroïtine sulfurique) étaient à des taux trop faibles pour que les mucopolysaccharides soient représentées. Il s'agirait alors de glyco-protéines comprenant hexosamine, hexoses, acide sialique (la teneur en ce dernier étant plus faible dans la substance amyloïde myélomateuse pour GUASCH). En conclusion, malgré la complexité du problème, la matière amyloïde est formée de la combinaison d'une copule protéique et d'une glucoprotéine (ou mucopolysaccharide). Ces études restent compatibles avec un possible dérèglement des mécanismes immunologiques et avec l'hypothèse que les dépôts amyloïdes sont faits du complexe : antigènes solubles-anticorps, depuis qu'il a été établi que certaines protéines du complément sont fréquemment intégrées dans ces dépôts.

- Structure physique de la substance amyloïde.

La structure est identique selon tous les cas d'amyloïdose : elle est constituée par un feutrage de fines fibrilles disposées au hasard ou groupées en faisceaux. Elles sont doubles, formées de deux constituants linéaires d'une épaisseur de 25 Å, séparés par un espace de 25 Å et présentant une périodicité granulaire irrégulière de 40 Å. La technique de coloration négative (THIERY et CARCLI) montre des fibrilles longues et non ramifiées d'un diamètre de 70 Å. COHEN et CALKINS notent une périodicité de 100 Å.

D'après FRUHLING et coll. cette structure permet d'expliquer :

- la biréfringence en lumière polarisée
- la perméabilité aux métabolites
- l'adsorption ou la fixation chimique de substances (expliquant peut-être la perte acquise du facteur de coagulation X, la coloration par le rouge Congo).
- la résistance aux ferments protéolytiques.

- Colorations.

Aux colorants de routine, la substance amyloïde apparaît anhiste, colorée uniformément en rose pâle par l'éosine, en bleu pastel au trichrome de Masson (qui permet de poser un diagnostic différentiel avec le collagène).Dans la pratique courante on l'identifie par le rouge Congo ou par les réactions métachromatiques tel que le violet de Paris qui la fait apparaître en rouge violacé, ou le violet de méthyle 6B. La glucoprotéine peu acide est responsable de cette métachromasie. La réaction P.A.S. met en évidence le constituant hydrocarboné. Ces propriétés tinctoriales ont permis d'établir certains tests dynamiques : l'épreuve au rouge Congo, le test au bleu d'Evans, ou au bleu de méthylène.

La plupart des auteurs admettent que l'épreuve au rouge Congo ne permet de caractériser l'amylose primitive que dans moins de 20 % des cas.

Il est classique de dire que la substance amyloïde myélomateuse, pauvre en acide sialique, se colorerait mal par le rouge Congo et ne donnerait pas de métachromasie. Mais APITZ, FRUHLING, admettent que la substance paramyloïde peut présenter les mêmes propriétés tinctoriales que l'amylose secondaire classique. Par contre l'injection intradermique ou sous-cutanée du rouge Congo à 1 % selon la technique de NOMLAND-MARCHINIONI entraîne une coloration rouge groseille des papules semi-transparentes en moins de 24 heures et cette teinte peut persister 15 jours, tandis qu'en peau saine cette coloration disparaît promptement (DUPERRAT). Selon RUVAKINA, les papules situées au voisinage peuvent se colorer dans un temps plus ou moins long : six semaines pour une coloration à 10 cm.

PATHOGENIE

Deux théories s'affrontent : le myélome est-il primitif ou secondaire à l'amyloïdose ?

1 - Théorie affirmant que la plasmocytose est secondaire à l'amyloïdose. L'étude des rapports entre les deux affections fait envisager la possibilité d'une plasmocytose réactionnelle suscitée par l'amylose au même titre que d'autres agressions infectieuses, rhumatismales, néoplasiques. Nous avons vu en effet que la plasmocytose rencontrée au cours de l'amyloïdose n'est pas toujours maligne. Certaines observations d'induction expérimentale de l'amylose s'accompagnent d'une hyperplasie réticulo-plasmocytaire. Plusieurs auteurs ont remarqué la fréquence de l'amylose secondaire chez les chevaux donneurs de sérum, or il existe souvent une plasmocytose chez ces animaux. Mais la plupart des faits cliniques et des données expérimentales ne sont pas en faveur de cette théorie. WARTER, en injectant de façon répétée à des souris, par voie intrapéritonéale, un broyat de substance amyloïde provenant d'une amylose humaine, n'obtient aucune plasmocytose réactionnelle.

2 - Théorie affirmant le rôle de la plasmocytose dans la genèse de l'amyloïdose.

Les bases de cette théorie semblent certaines. Seules les modalités de la formation de la substance amyloïde in situ sont contreversées. Les données cliniques et expérimentales plaident en faveur de cette thèse. WARTER remarque que les maladies classiquement capables d'entraîner une amylose secondaire (suppurations prolongées, tuberculose, syphilis, cancer, rhumatisme chronique, Kala-azar, lèpre, maladie de Nicolas Favre ...) se superposent très exactement aux maladies responsables d'une plasmocytose réactionnelle. Si l'on retient l'hypothèse d'une sécrétion plasmocytaire, la question se pose de savoir si les cellules sécrètent le complexe glyco-protéinique de la substance amyloïde ou simplement une partie de ce complexe (la fraction protéique) qui devrait alors se combiner à certaines protéines tissulaires. La sécrétion de cette fraction avait déjà été entrevue par MAGNUS-LEVY et APITZ et est admise par la plupart des auteurs (TEILUM, CONN, FRUHLING, CHRISTENSEN, GOLDBERG, OSSERMAN).

Ainsi il existe plusieurs mécanismes possibles pour expliquer ces phénomènes. Il existe de nombreux arguments en faveur d'une formation locale de la substance amyloïde par les cellules du système réticulo-endothélial et les plasmocytes. Il s'agirait alors d'une :

a) Formation cellulaire in situ

Plusieurs travaux ont montré, au début du processus d'amylogènèse, la multiplication de ces cellules et leur relation topographique étroite avec les premiers dépôts d'amyloïde. TEILUM trouve, aux confins des cellules réticulo-endothéliales P.A.S. positives, des agrégats également P.A.S. positifs de substance vraisemblablement glyco-protéique. Des observations au microscope électronique (LETTERER et CAESAR) précisent que les fibrilles amyloïdes sont souvent disposées au voisinage immédiat des plasmocytes, ou des histiocytes, ces cellules présentant des aspects très évocateurs de sécrétion (l'amylose apparaît au contact des sacs ergastoplasmiques sans interposition de membrane cellaire).

GUEFT fait jouer à l'histiocyte un rôle fondamental dans l'amyloïdogénèse et pense que les fibrilles seraient formées au moment où l'histiocyte délivre un précurseur à l'extérieur de la cellule. FRUHLING constate dans des rates amyloïdes de souris, une importante activité plasmocytaire coïncidant avec l'apparition de dépôts amyloïdes. La formation cellulaire in situ de l'amyloïde se conçoit aisément dans les tissus riches en cellules réticulo-endothéliales (rate, foie...) mais beaucoup moins dans le tissu mésenchymateux où les cellules du S.R.E. sont peu représentées. Les cellules mésenchymateuses auraient-elles la capacité de se différencier sous certains stimuli et de provoquer la formation de l'amyloïdose ? (OSSERMAN). Par ailleurs il n'existe pas toujours de prolifération plasmocytaire dans certains organes pourtant amyloïdes et pour expliquer cette absence, FRUHLING admet l' "origine métastatique de la substance amyloïde dans certains organes probablement par l'intermédiaire d'une substance pré-amyloïde soluble amenée par le torrent circulatoire".

Il pourrait s'agir alors du :

b) Dépôt d'une substance circulante.

Cette substance pourrait être un produit de dégradation tissulaire, avec le rôle possible d'un foyer de destruction du tissu conjonctif, ou bien de

protéines (peut-être auto-antigéniques) produites par les cellules du S.R.E. et les plasmocytes. Deux faits d'observation plaident en faveur de ce mécanisme : primo, l'hyperglobulinémie précédant souvent l'amyloïdose et diminuant lors du dépôt de la substance amyloïde ; secondo, la disposition, fréquemment sous-endothéliale, et péri-vasculaire, de ces dépôts. Ainsi il existerait un précurseur soluble dans la circulation qui pourrait par polymérisation, ou par un autre mécanisme, se déposer en certains sièges d'élection.

c) Théorie de l'hyperperméabilité capillaire élective.

Pour expliquer la topographie particulière de l'amyloïde au cours du myélome, OSSERMAN évoque une hyperperméabilité capillaire de certains tissus à la substance préamyloïde. WARTER et coll. pensent que la précipitation de la substance amyloïde, dont le point isoélectrique est voisin de 5, pourraît être favorisée dans certains territoires par des variations locales de pH (acidose) liées à l'activité musculaire constante de certains organes (tube digestif, diaphragme, coeur, vaisseaux artériels). Cette théorie est à rapprocher de certains facteurs dus à l'âge : la sénescence favorisant l'amyloïdose (celle-ci étant une manifestation habituelle du vieillissement chez la souris et le hamster doré). Cette théorie ne va d'ailleurs pas à l'encontre des précédentes ou de la suivante : elle favoriserait seulement la diffusion et l'accumulation de substances protéiques dans les espaces intercellulaires.

d) Théorie immunologique.

Le mécanisme immunologique est sans doute sous la dépendance d'un dérèglement du S.R.E. : on observe en effet dans les amyloses expérimentales, au stade initial, et dans les amyloses humaines, une élévation des globulines et l'hyper-immuno-globulinémie. La fréquence de l'amyloïdose chez les animaux soumis à une stimulation antigénique prolongée ; l'apparition retardée de la maladie expérimentale par "blocage" cortisonique préalable du S.R.E. ; l'identification par VASQUEZ et DIXON de γ-globulines par immunofluorescence dans l'amyloïde ; la fixation du complément sur la substance amyloïde décelée par anticorps circulants sont autant d'arguments solides (rassemblés par BARIETY et coll.) en faveur du mécanisme immunologique. VASQUEZ et DIXON, puis OSSERMAN, proposent l'hypothèse d'une combinaison spécifique entre

l'antigène circulant (par exemple une glyco-protéine auto-antigénique, ou des fragments L-polypeptidiques du type BENCE-JONES produits par les plasmocytes) et l'anticorps fixé dans les tissus, sur le lieu de formation de ce dernier. Ainsi les paraprotéines, considérées comme étrangères par l'organisme qui les élabore, susciteraient la formation d'anticorps anti-paraprotéines (comme dans les cryoglobulinémies et les xanthomatoses) et cette réaction auto-antigène-auto-anticorps engendrerait la substance amyloïde. Cette combinaison se formerait à l'endroit de la formation des anticorps (plasmocytes et cellules endothéliales) mais aussi par polymérisation de globulines ou par liaison avec des polysaccharides sériques ou tissulaires (OSSERMAN). Le COULANT et coll. adoptant cette hypothèse estiment qu'une production antigénique faible donnerait une précipitation locale (amylose localisée) alors qu'une production antigénique forte produirait une précipitation dans le système vasculaire (amylose systématisée).

En fait cette hypothèse immunologique est sujette à critiques : il est possible que les γ-globulines décelées par immunofluorescence ne soit pas des anticorps mais seulement une adsorption de γ-globulines circulantes. De même il est possible que la fixation du complément ne soit qu'un phénomène d'adsorption. Enfin le mécanisme immunologique ne suffit pas à expliquer la topographie particulière de l'amyloïde dans les tissus pauvres en cellules réticulo-endothéliales, et il ne tient compte ni des hypo ou a-gamma-globulinémies ni de la "paralysie immunologique" propre au myélome (KEMPF). BARIETY et coll. estiment qu'il est possible de concevoir un mécanisme immunologique responsable des dépôts amyloïdes, sans que celui-ci contienne d'immuno-globulines et rapportent dans cette perspective la théorie "biphasique" de TEILUM : l'amyloïdose serait due à un dysfonctionnement de la synthèse protidique par les cellules du S.R.E. en deux phases : dans la première phase "pyroninophile" les cellules du S.R.E. s'enrichissent en A.R.N., sous l'effet d'un stimulus antigénique, et produisent des immuno-globulines. Dans la deuxième phase "amyloïde", apparaissent des cellules P.A.S. positif, tandis que disparaissent les cellules pyroninophiles : il s'agit d'une inhibition de la production des immuno-globulines avec formation de glyco-protéines (partie essentielle de l'amyloïde) restant juxtaposées aux cellules qui les ont sécrétées. L' "inversion" entre les deux phases pourraît être due à tous les facteurs susceptibles de supprimer la prolifération des cellules pyroninophiles, ou de modi-

fier la synthèse protidique : corticoïdes, moutardes azotées, rayons X par exemple. Ainsi s'expliquerait l'amyloïdose expérimentale accélérée par la cortisone, l'A.C.T.H., les moutardes azotées, les rayons X, la γ- irradiation, et les amyloses humaines au cours d'affections traitées par ces agents. Ainsi s'expliquerait également l'élévation initiale des γ-globulines sériques et leur chute quand l'amylose se dépose.

En conclusion "de nombreux arguments cliniques, cytologiques, humoraux plaident en faveur du rôle du plasmocyte myélomateux dans la genèse du précurseur protéique de la substance amyloïde" (WARTER). Ce précurseur soluble étant soit libéré sur place, soit véhiculé par le torrent circulatoire qu'il quitte dans certaines régions électives, vient se combiner dans l'un et l'autre cas aux muco-polysaccharides interstitiels. Parfois la substance amyloïde semble pouvoir se former dans le cytoplasme même des plasmocytes. Le plasmocyte est l'élément sécréteur majeur parmi le vaste système du tissu réticulo-endothélial (histiocytes, cellules endothéliales, cellules de Küpffer) aux fonctions immunologiques capitales. Mais pourquoi certains myélomes deviennent-ils amylogènes ? La conjoncture des facteurs prédisposants reste inconnue (terrains, interactions immuno-chimiques, cytologie plasmocytaire particulière). CAIRNS propose un schéma clair en trois stades :

1 - phase de l'hyperplasie réactionnelle du S.R.E. à certains stimuli entraînant une plasmocytose diffuse ou à un stade plus avancé : néoplasie bénigne ou maligne avec myélomatose ou leucémie à plasmocytes.

2 - phase circulatoire où le plasmocyte selon le stade précédent élabore un métabolite qui passe dans le sang (cryoglobuline, protéine globulaire pré-amyloïde, ou β- lipoprotéine).

3 - phase de dépôt périphérique : amyloïdose, xanthomatose.

Au total qu'il s'agisse de manifestations purpuriques, de pigmentations orangées, d'aspects pseudo-sclérodermiformes, de macroglossie, d'alopécie diffuse, d'éléments papuleux suspendus à la face et au cou, à la façon d'une gouttelette de cire, ou localisées dans les régions sous-unguéales ou ano-génitales tandis qu'ils prennent un caractère tumoral ou papillomateux, tous ces aspects donnent un caractère particulier à l'amyloïdose myélomateuse.

Ainsi le masque dermatologique du myélome est souvent l'amyloïdose qui n'est autre qu'une "thésaurismose cutanée" selon le terme même proposé par le Pr DEGOS.

Existe-t-il d'autres thésaurismoses ? On peut le supposer. En effet COLOMB et CREYSSEL tout dernièrement rapportent deux observations de mucinose papuleuse du type scléro-myxoedème où existaient, surtout dans l'une, une plasmocytose et des anomalies immuno-électrophorétiques, portant sur les γ-globulines.

Les auteurs citent deux autres observations : l'une de MAC CARTHY et coll. où il existe une hyperplasie plasmocytaire, l'autre de PERRY et coll. où l'on note, en marge d'un pic β , une plasmocytose très importante, constituée d'éléments adultes et légèrement immatures.

Ces observations où les radiographies sont normales (mais l'on connaît la fréquence des radios normales au cours des amyloïdoses myélomateuses) ne permettent pas un diagnostic précis. Cependant elles évoquent la possibilité d'association entre le scléro-myxoedème et la plasmocytose maligne et permettent d'envisager l'élargissement du spectre constitué par les différentes maladies de surcharge dont nous allons maintenant étudier un autre représentant au cours de ces plasmocytoses : les xanthomatoses.

Cependant il convient de signaler que les théories pathogéniques, exposées ci-dessus, tendant à démontrer l'élaboration par le plasmocyte d'une substance pré-amyloïde, ne suffisent pas à expliquer toutes les amyloïdoses, dont certaines, on le sait, échappe à toute les investigations étiologiques dans la recherche d'un myélome latent.

oOo

CHAPITRE III.

XANTHOMATOSE et MYELOME.

oOo

Il est classique d'admettre un abaissement habituel de la lipémie au cours du myélome. Le cholestérol et les phospholipides sériques sont le plus souvent abaissés, parfois très fortement.

BURNSTEIN et FINE, étudiant le taux des β lipoprotéines dans 33 cas de myélome γou β trouvent 15 fois un abaissement notable de celles-ci. Ceci est d'ailleurs à rattacher aux constatations anatomiques : à l'autopsie on ne trouve qu'exceptionnellement des lésions d'athérome.

La notion d'hyperlipémie dans le myélome et le concept de l'association myélomatose-xanthome sont d'acquisition récente, et leur association semble rare. Parmi les premiers, BREHMER et LUBBERS, en 1950, rapportent un cas de lipémie essentielle avec xanthomatose généralisée. THANNHAUSER, la même année, cite l'association. WALDENSTROM, en 1952, cite l'observation d'une femme dont le sérum contenait 19 g/l de lipides totaux avec 5,80 g/l de cholestérol et élévation de la fraction β_2-globuline.

L'association de ces deux affections, qui ne s'observent pas aux mêmes âges de la vie, ne paraît pas due au hasard et fait émettre quelques hypothèses que nous envisagerons plus loin.

Les observations que nous avons recueillies dans la littérature sont très variées et difficiles à classer : le fil conducteur devrait en être, comme dans tous les xanthomes, la nature des troubles du métabolisme lipidique, selon les classifications de THANNHAUSER et de l'école toulousaine avec BAZEX. Malheureusement les xanthomes myélomateux sont fréquemment atypiques et nous sommes souvent loin, tant que la clinique, l'histologie et les troubles métaboliques observés, des formes habituelles :

a) xanthomatose hypercholestérolémique familiale

b) xanthomes éruptifs avec hyperlipémie.

c) xanthomes disséminés normo-cholestérolémiques.

Etant donné la multiplicité et la diversité des observations que nous avons actuellement pu colliger, nous distinguerons en nous fondant sur la précédente classification, deux chapitres différents.

1°/ Xanthomatoses et plasmocytomes β_2A associés à une hyperlipémie, ou seulement à une hypercholestérolémie (observations n° 41 à 46).

2°/ Xanthomatoses et plasmocytomes normo-lipémiques et normo-cholestérolémiques, comprenant :

- Xanthomatose plane diffuse (observations n° 47, 48, 49, 50)
- Xanthomatoses en tumeurs et xanthogranulomatose. (Observations n° 51 et 52).

oOo

I. - XANTHOMATOSE ET PLASMOCYTOME ASSOCIES A UN TROUBLE DU METABOLISME DES LIPIDES.

OBSERVATION N° 41.

LENNARD-JONES J.E. 1960.

Il s'agit d'une femme de 65 ans dont la maladie commence par une dyspnée d'effort et des précordialgies, aboutissant quelques mois plus tard à un infarctus du myocarde.

Pendant la convalescence elle note une coloration jaune, d'abord péri-oculaire, et s'étendant ensuite aux plis palmaires.

Depuis, le moindre exercice provoque une douleur thoracique, et un an après le début de ces symptômes la malade présente un deuxième épisode de souffrance myocardique grave.

Antécédents : la malade a été, jusque là, en bonne santé ; il n'existe pas d'antécédents familiaux de xanthomatose ou de coronarite : notamment la soeur et la fille de la malade ont un cholestérol normal.

Examen clinique : malade pâle et amaigrie. Une éruption de plaques jaune vif, mollasses, non surélevées, infiltrent le tégument au niveau de la face d'extension des articulations, des plis palmaires et autour des yeux. Ces éléments sont de taille variable, les plaques les plus petites sont jaunes et les plus grandes sont orange vif. A leur niveau la peau conserve son élasticité et peut être plissée.

Par ailleurs il existe de petits xanthomes tubéreux sur l'abdomen et les fesses. Il n'y a pas de xanthomes des tendons.

L'électrocardiogramme confirme le diagnostic clinique d'infarctus du myocarde. Le reste de l'examen est négatif.

Les investigations paracliniques furent orientées dans trois directions :

a - Hématologique. Anémie importante. L'hémoglobine est à 6,5 g/l. Une anémie par saignement est éliminée. Vitesse de sédimentation : 160 mm/1re heure. Rouleaux-formation : importante.

La moelle est infiltrée de façon diffuse par des plasmocytes anormaux (formes nucléolées, binuclées, mitoses anormales). Les plasmocytes s'élèvent à 36 %, ils ne sont pas colorés par les colorants des graisses.

Les radiographies des os, au cours de cette hospitalisation, n'évoquaient pas de lésions, mais elles devaient montrer deux ans et demi plus tard l'aspect de géodes typiques au niveau du crâne et de la sixième côte gauche.

Il n'y a pas d'albumose de BENCE-JONES dans les urines.

b - Lipides dans le sang. Toutes les fractions des lipides sériques sont augmentées. Les lipides totaux sont à 45 g/l. Cholestérol libre : 4 g/l. Cholestérol estérifié : 4,3 g/l. Phospholipides : 0,8 g. Acides gras 19 g. Graisses neutres : II g.

c - Protéines sériques. L'électrophorèse sur papier révèle une tâche anormale en β_2. Celle-ci se colore par la réaction acide périodique-réactif de Schiff. Immédiatement devant cette bande, existe une zone qui se colore avec le noir Soudan.

Les protides totaux sont à II g/100 ml. Albumine : 4 g/100 ml.
α_1 : 0,3 g α_2 : 0,4 g β_1 : 0,3 g β_2 : 5,7 g γ: 0,3 g/100 ml

Cette β-globuline contient environ 6 % de polysaccharides, dont la moitié d'hexoses.

L'étude du cholestérol compris dans les zones α et β montre que sur les 8,3 g du cholestérol total : l' α-lipoprotéine comprenait 0,3 g et la β-lipoprotéine 8 g.

Techniques immunologiques. Diffusion en gel et immuno-électrophorèse confirment la présence d'une concentration élevée de β lipoprotéine et d'une ligne de précipitation anormale en position β_2A.

L'ultracentrifugation révèlait un abaissement du composant S_{20} 4,5 (albumine), une élévation de S_{20}7, une trace de S_{20}19 (macro), la présence inhabituelle d'un composant S_{20}9-15.

Histologie d'un nodule cutané : nombreuses cellules spumeuses. Les coupes prennent les colorants des graisses neutres.

Evolution : le traitement consista en transfusions et les diverses tentatives pour abaisser la lipémie (huile de tournesol, acide triodothyroacétique) furent des échecs. Après deux ans d'évolution il existait de façon continuelle une angine de poitrine et une douleur dorsale ; la malade mourut trois ans et demi après le début des symptômes, d'une infection bronchopulmonaire.

Autopsie : il n'y a pas d'infiltration graisseuse des organes mais il existe des plaques athéromateuses de l'aorte et des gros vaisseaux, jugées d'ailleurs normales pour l'âge de la malade. Coronaires relativement peu atteintes sauf la coronaire gauche obstruée par une plaque calcifiée. Tumeur myélomateuse sur la sixième côte gauche et le crâne.

En résumé il s'agit d'un β_2A myélome ayant évolué en trois ans et demi, qui a été révélé par une xanthomatose plane et tubéreuse. Celle-ci est remarquable par l'absence d'antécédents familiaux, l'augmentation considérable de la lipémie et des β-lipoprotéines, l'existence anatomique de l'athérome au niveau des vaisseaux.

L'auteur estime que ces deux dérèglements survenus en l'espace de six mois, et malgré l'apparition tardive des lésions osseuses, sont concomitants ; il est inhabituel d'observer une hyperlipémie idiopathique après l'âge de 60 ans.

***

OBSERVATION N° 42

HEREMANS J. 1960.

L'auteur rapporte dans son traité le cas du Docteur AUDOLY.

Il s'agit d'une infiltration xanthomateuse prédominant aux plis de flexion d'un type superposable à celui de LENNARD-JONES avec hyperlipémie entre 20 et 28 g/l, infiltration plasmocytaire massive au myélogramme, absence de lésions ostéoclasiques, bande paraprotéinique en position β_2 à l'électrophorèse sur papier, comportant les mêmes teneurs en glucides et lipides. L'immunoélectrophorèse confirme le type β_2A et une nette élévation des β-lipoprotéines.

***

OBSERVATION N° 43.

SAVIN R.C. 1965.

Cette malade, âgée de 68 ans, est hospitalisée en mai 1963, pour un syndrome angineux et une xanthomatose. Dans les antécédents personnels on notait un ulcère duodénal opéré en 1960. Rien dans les antécédents familiaux (absence d'hypercholestérolémie).

Le début de la maladie remonte à 1949, soit 14 ans plus tôt, par un purpura extensif couvrant les extrémités et récidivant trois ou quatre fois par an. Les épisodes étaient accompagnés d'oedèmes et d'arthralgies des membres

inférieurs. Le purpura était aggravé par les exercices prolongés et la station debout. En 1955 on note :

Plaquettes : 614.000/mm3 et hématocrite : 34 %.

Le diagnostic de vascularite allergique du type SCHOLEIN-HENOCH était porté.

En 1961 le malade note l'apparition aux deux talons de nodules orangé pâle, sensibles. Simultanément le purpura s'efface.

Un an plus tard apparaissent des douleurs angineuses à l'effort qui augmentent progressivement en intensité et en fréquence.

Admise en dermatologie, le diagnostic de xanthomes tubéreux est porté sur les lésions des talons.

Taux de cholestérol : 1 768 mg % avec 48 % de cholestérol libre, acides gras : 4 227 mg %, triglycérides : 2 518 mg %.

A l'examen, malade obèse. T.A. : 14/9. Pas d'arcus senilis ni de xanthélasma. La peau est lisse, pâle sans lésions purpuriques. Plusieurs tuméfactions orangées, identiques à celles des talons, sont retrouvées sur le genou et le coude droits. Examen par ailleurs négatif.

Protides totaux : 82 g/l. Albumine : 28,5 g. Globulinémie : 53,5 g, avec élévation des β globulines à 25,8 g (en 1960 le profil électrophorétique était semblable).

Myélogramme : 50 à 60 % de plasmocytes atypiques.

Immunoélectrophorèse confirme le diagnostic de myélome de type β_2A.

Sept jours après son admission la malade meurt d'un infarctus cardiaque étendu.

Autopsie : dans les xanthomes : présence de cellules macrophagiques bourrées de lipides. Coronaires sclérosées et thrombosées par une substance jaune orange. Squelette normal. Dans le sang 50 % des lymphocytes trouvés évoquaient l'aspect du lympho-plasmocyte. Il existait également une plasmocytose sanguine.

***

En résumé il s'agit d'une xanthomatose tubéreuse hypercholestérolémique et hyperlipémique apparue deux ans avant le diagnostic de β_2A myélome, dont le cadre nosobgique est ici discuté. Comme le souligne l'auteur, les premières manifestations apparues 14 ans auparavant étaient en faveur d'un purpura hyperglobulinémique de WALDENSTROM.

Cette maladie semble avoir évolué vers la constitution d'un myélome peu typique (éléments cellulaires lympho-plasmocytaires dans le sang périphérique au moment de l'exitus).

Peut-être ce myélome n'a-t-il pas eu le temps de s'extérioriser pleinement car l'évolution a été accélérée par les complications cardiovasculaires liées à l'hyperlipémie.

De toute manière l'hyperglobulinémie a, semble-t-il, précédé l'élévation de la lipémie.

***

OBSERVATION N° 44.

BEAUMONT J.L. JACOTOT B. BEAUMONT V. WARNET J. et VILAIN C.

1965.

Monsieur G... R. est suivi à l'hôpital BOUCICAUT depuis octobre 1964 pour une xanthomatose avec hyperlipémie et paraprotéinémie myélomateuse.

C'est la xanthomatose qui a motivé la consultation.

a) Elle est apparue brusquement à l'âge de 54 ans, quinze jours après le début du traitement par le Triparanol, motivé par l'hypercholestérolémie à 400 mg %. Depuis trois ans, elle s'accroît peu à peu, par poussées, et l'aspect actuel est celui d'une xanthomatose tubéreuse avec des papules jaunâtres disséminées sur tout le corps et très nombreuses aux mains, coudes et fesses et genoux où elles sont confluentes et boursouflées. Elles infiltrent la paume des mains et les doigts où elles gènent le toucher. Il y a aussi un xanthélasma très étendu, un double arc cornéen et de petits xanthomes des tendons extenseurs des doigts.

La biopsie d'un élément cutané, faite en 1962, a montré un aspect typique de xanthomatose.

Il n'y a pas d'autre cas de xanthomatose dans la famille.

b) L'hyperlipidémie (lipides totaux : 1530 mg %) est aussi connue depuis 1961. A cette époque la cholestérolémie était de 344 mg %.

D'octobre 1964 à mars 1965, elle est restée constamment élevée entre 400 et 590 mg %. Augmentation plus modérée des triglycérides, entre 180 et 340 mg %, et des phospholipides entre 400 et 630 mg %.

Le sérum est légèrement trouble et les lipidogrammes sur papier et en gélose montrent que l'augmentation porte essentiellement sur les β lipoprotéines.

c) Le myélome est attesté par la présence dans la moelle de 15 % de plasmocytes très anormaux et par une paraprotéinémie qui atteint 38 % des protéines totales, d'après l'électrophorèse sur papier.

Le sérum est très visqueux. Vitesse de sédimentation à 126 mm.

Protéinémie totale variant entre 9 et 12 % avec à l'ultracentrifugation analytique, une diminution de A, une augmentation de G et en tout quatre constituants.

La paraprotéinémie migre en β_2 sur papier, en γ rapide et β_2 sur gélose, entre β_2 et β_1 sur gel d'agar.

Aspect typique de γ_1A myélome à l'analyse immunoélectrophorétique en gélose et en gel d'agar.

Les γ-globulines normales et les γ-macro-globulines semblent un peu diminuées.

d) D'autres constations : angine de poitrine d'effort typique apparue en décembre 1964, compatible avec une vie active. Coeur normal à l'auscultation, aux rayons X et à l'électrocardiogramme.

Les artères systématiques battent normalement. La T.A. est à 17/10.

Le reste de l'examen est négatif : il n'y a pas de protéinurie et le squelette est normal, sauf une décalcification diffuse de la boîte cranienne.

Recherches sur le métabolisme des lipides et ses rapports avec la paraprotéine.

Elles sont orientées dans le double but de préciser la nature du trouble métabolique responsable de l'hyperlipémie et d'objectiver l'existence d'associations entre la paraprotéine et la lipoprotéine.

a) Méthodes. On a combiné l'ultracentifugation préparatrice des lipoprotéines, l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée par voie orale et les divers procédés d'analyse immunologique en gélose avec ou sans électrophorèse préalable.

b) Résultats.

1° - Il existe des anomalies qualitatives des lipoprotéines. Celles-ci ont les caractères immunologiques des α et β -lipoprotéines du sérum humain normal, mais elles s'en distinguent par certaines propriétés physiques. La tâche soudanophile migre mieux en électrophorèse sur gel d'agar que sur gel d'amidon ou sur papier.

L'ultracentrifugation montre qu'il existe une augmentation des lipoprotéines lourdes, et une diminution des lipoprotéines de densité moyenne par rapport au sérum normal. Il n'y a pas de chylomicrons même après les repas.

2° - Relation entre la paraprotéine $\gamma_1 A$ et les lipoprotéines. Une partie de la paraprotéine est associée aux lipoprotéines. Ces associations se traduisent par la présence dans le sérum de deux sortes de lipoprotéines anormalement lourdes, contenant non seulement les antigènes des lipoprotéines β ou α_1 correspondantes mais aussi ceux de la $\gamma_1 A$ globuline. Un complexe contenant à la fois ces trois antigènes existe aussi dans le sérum.

3° - Le ralentissement de l'épuration des lipides sanguins provenant de l'absorption intestinale est objectivée par la prolongation très remarquable de l'hypervitaminémie A provoquée : 48 h après l'absorption des 500.000 unités de vitamine A ester, le taux de vitamine A du sang est encore trois fois supérieur au taux initial, alors que normalement le retour au niveau basal se fait en 12 à 18 heures.

Ceci traduit le ralentissement du métabolisme des lipoprotéines sanguines qui transportent cette vitamine de même le cholestérol et les triglycérides provenant de la digestion.

***

En résumé cette observation nous présente l'association d'une xanthomatose tubéreuse et d'une hyperlipémie au cours d'un myélome $\gamma_1 A$.

L'étude biologique très poussée nous apprend que l'association entre les lipoprotéines et la paraprotéine se traduit par la présence de lipoprotéines complexées, contenant non seulement les antigènes propres au β ou aux α-lipoprotéines mais aussi ceux de la $\gamma_1 A$ globuline.

Enfin l'hyperlipémie, due au ralentissement de l'épuration de la lipémie post-prandiale (comme le montre la prolongation de l'hypervitaminémie A), semble être la conséquence d'une altération du métabolisme des lipoprotéines qualitativement anormales.

***

OBSERVATION N° 45.

FRAME B. PACHTER M.R. NIXON R.K. 1961.

Il s'agit d'un homme de 59 ans qui a présenté durant les quatre dernières années, cinq épisodes de pneumonie. Il n'existe pas d'antécédents personnels ni familiaux (les taux de cholestérol dans la fratrie et la descendance du malade sont normaux).

L'examen clinique montre un homme en bonne santé avec une infiltration cutanée jaune, diffuse, légèrement surélevée, atteignant les régions sous-orbitaires, les faces latérales du cou, les aisselles, le bas ventre et les flancs ; l'atteinte est particulièrement importante au niveau des cicatrices d'appendicectomie et de cure de hernie. Les plis palmo-plantaires sont normaux. Le malade n'a pas prêté attention à ces modifications que sa femme situe à un an. La T.A. est normale, il n'y a pas de signes cliniques d'athéromatose. L'E.C.G. est normal.

Examens de laboratoire : G.B. 6.350. Hb : 11,5 %. Albuminurie légère pas de protéine de BENCE-JONES. Cholestérol total : 5,38 g/l dont 64 % de cholestérol estérifié. Lipides totaux : 14,80 g/l. L'électrophorèse révèle une protidémie totale à 92 g/l dont 22,6 g d'albumine, avec :

α_1 : 2,3 g α_2 : 6,2 g β : 7,4 g γ : 53,5 g.

Présence d'une cryoglobuline, absence de macroprotéine.

L'hémostase est sensiblement normale. Au myélogramme, augmentation diffuse de plasmocytes immatures. Il n'existe pas de lésions géodiques ni de déminéralisation sur les radios osseuses.

Le malade meurt d'une pneumonie.

Histologie : il existe une accumulation de cellules xanthomateuses dans le derme superficiel. Sur les coupes en congélation il existe de gros dépôts de lipides à l'intérieur de ces cellules.

L'autopsie ne révèle pas de xanthomatose profonde.

***

En résumé, les lésions cliniques semblent survenir au cours d'un myélome qui aurait été latent pendant quatre ans. Par ailleurs elles évoquent une xanthomatose disséminée. Celle-ci est associée à un phénomène intéressant : la xanthomisation secondaire de DARIER, qui soulève dans le cas présent, la possible étiologie réticulaire ; mais l'histologie ne permet pas de retenir l'hypothèse d'une granulomatose xanthomisée.

***

OBSERVATION N° 46.

NEUFELD A.H. MORTON H.S. HALPENNY G.W. 1964.

Ce malade âgé de 45 ans, exerçant une profession sédentaire, note en 1955 l'apparition d'une pigmentation jaune orangé des plis palmaires, simultanément les mains présentent un certain degré de paresthésie au maniement de certains objets. Peu après une éruption discrète, faite de petites macules d'un jaune orangé, envahit les deux paumes, les coudes, les fesses et d'autres régions correspondant aux points d'appui. Un dermatologiste consulté, diagnostique une xanthomatose généralisée.

La seule anomalie notée alors, en plus de l'éruption cutanée, était l'aspect laiteux du sérum dont le cholestérol total était à 11,9 g/l.

Les examens sanguins et urinaires sont normaux.

L'évolution, malgré le régime de restriction lipidique, se fait vers une généralisation et une accentuation de la xanthomatose, alors que le cholestérol s'est abaissé à 6 g et que l'état général est excellent.

Antécédents : rhumatisme articulaire aigu dans l'adolescence. Varicelle en 1954. Pas d'antécédents familiaux de xanthomatose ou d'hypercholestérolémie essentielle.

Investigations paracliniques : en avril 1956 : les radios montrent un certain degré de décalcification du rachis, puis ultérieurement montreront une ostéoporose marquée.

Myélogramme : moelle riche avec plasmocytose à 62 % (dont certains multinuclées).

Protides totaux : 76,5 g/l. Albumine : 27,5 g. β globuline : 32,7 g, les γ et α globulines : quantitativement normales.

Glycémie, calcémie, phosphatases acides et alcalines : taux normaux. Les tests de turbidité sont normaux. Les études des fonctions thyroïdienne, pancréatique, rénale, hépatique sont normales.

Hb : 13,3 g. Leucocytes : 8.800. La vitesse de sédimentation : 32 mm/1re heure.

Il existe une perte importante par 24 heures de phosphore et de calcium. E.C.G. et T.A. sont normaux.

En mai 1956 affaissement des 3e, 4e, 5e vertèbres lombaires nécessitant une hospitalisation.

En 1958 le malade doit interrompre de nouveau ses activités devant l'aggravation de la douleur lombaire. La xanthomatose parallélement se développe toujours aux points d'appui. Des signes de compression rachidienne se développent à la suite de fractures lombaires.

L'ostécporose s'aggrave. Des épisodes douloureux et des rémissions alternent jusqu'en 1960. Puis surviennent des fractures spontanées avec atteinte de l'état général.

En juillet 1961 il décline rapidement et meurt d'un infarctus du myocarde étendu en août 1961.

Autres examens de laboratoire pratiqués durant l'évolution de la maladie : les protides totaux ont oscillé de 76 g à 83 g/l, avec une nette élévation de la β globuline : celle-ci était constituée d'un important composant lipidique comprenant : 13 % de cholestérol, 47 % de cholestérol estérifié, 23 % de phospholipides, 15 % de glycérides, composition semblable à celle rapportée dans les β-lipoprotéines normales du sérum.

Pas de protéinurie. Calcium sérique et phosphore inorganique normaux sauf durant les 18 derniers mois (où la calcémie s'éleva parallèlement à l'importance des symptômes cliniques douloureux).

Lipides totaux et sériques sont restés dans les limites de la normale. Par contre le cholestérol fut continuellement élevé, avec augmentation presque exclusive de la fraction estérifiée. A cela s'ajoutait une augmentation des phospholipides et surtout des β- lipoprotéines. Ces différents constituants avaient un taux variable en fonction de l'évolution de la maladie.

Histologie des nodules cutanés : plusieurs biopsies furent pratiquées à intervalles réguliers. Elles montraient de grandes accumulations de cellules spumeuses dans le chorion et l'analyse chimique montrait : 70 % d'eau et 10 % de cholestérol. Il existait 60 mg % de phospholipides et les protéines, graisses neutres et acides gras étaient à des concentrations normales.

Les techniques d'ultracentrifugation montrèrent une évolution, au cours de la maladie, des taux des diverses fractions.

L'immunoélectrophorèse montrait que la β-lipoprotéine anormale était constituée par le déterminant antigénique β_2A.

Diverses thérapeutiques furent essayées de 1955 à 1959 : d'abord un contrôle diététique qui amena un certain résultat sur le cholestérol sérique et le calcium urinaire. Puis la chimiothérapie, avec l'Uréthane, et l'hormonothérapie furent prescrites, obtenant les mêmes résultats que précédemment. Enfin on essaya, pour entraver le processus pathologique, des plasmaphérèses hebdomadaires sans autres résultats.

De 1959 à la date de l'exitus, des traitements variables furent prescrits : chimiothérapie, corticothérapie et huile de graines de coton qui n'eurent pas d'effets particuliers sur le taux du cholestérol.

***

En résumé il s'agit d'une xanthomatose plane du type éruptif ayant précédé, d'une année, un syndrome myélomateux où la symptomatologie osseuse prend le pas. L'évolution totale a été de six ans, peut-être freinée par les

diverses thérapeutiques. Du point de vue métabolique le cholestérol, les phospholipides et la β-lipoprotéine était seuls augmentés tandis que les lipides totaux ne l'étaient pas.

***

II. - PLASMOCYTOMES NORMOLIPEMIQUES ET NORMOCHOLESTEROLEMIQUES.

OBSERVATION N° 47.

Mc KENZIE A.W. 1964.

Il s'agit d'un homme de 56 ans qui, depuis douze ans, présente des tâches jaunes sur la peau. Les premières lésions sont apparues aux plis du coude puis elles se sont étendues au cou, aux paupières, aux aisselles. Il présente un bon état général, mais souffre d'une dyspnée d'effort et il a été traité pour une affection pulmonaire chronique.

Les radios révèlent des lésions fibreuses, non évolutives, bilatérales des bases.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hypercholestérolémie.

Examen clinique : des macules jaune orangé siègent à la partie interne des paupières, sur la face latérale du cou, les parois antérieure et postérieure des creux axillaires, le pli des coudes, et sur le bras gauche au niveau d'une cicatrice vaccinale. La plupart d'entres elles sont vivement surélevées mais certaines sont à peine palpables. Les plis palmaires sont exempts. Il existe un hippocratisme digital. Par ailleurs la rate n'est pas palpable, le foie déborde de deux travers de doigt. Il n'y a pas d'adénopathie. Il existe une spermatocèle droite.

Examens paracliniques : Hb : 76 %. G.B. : 5.000 mm3. Plaquettes : 191.000. Hémostase normale. Turbidité Zinc-sulfate : 36 unités. Phosphatases alcalines : 10,3 K.A. Le taux de cholestérol oscille de 2,42 g à 3,25 g/l. Electrophorèse : chute des α_2 globulines mais augmentation très importante de la γ-globuline. Il n'existe pas de cryoglobuline ni de macroglobulines. Vitesse de sédimentation : 131 mm. Urines = albumose de BENCE-JONES. E.C.G. : normal.

Les radios ne révèlent pas d'anomalie.

Myélogramme : élévation des plasmocytes avec présence de cellules myélomateuses.

Biopsie : agrégats de cellules spumeuses prédominant selon une distribution périvasculaire. Il n'existe pas de cellules inflammatoires ou de prolifération histiocytaire.

***

En résumé, l'auteur nous rapporte le cas d'une xanthomatose plane avec hypercholestérolémie discrète et sans élévation des lipides totaux semble-t-il, ayant débuté 12 ans avant l'apparition du myélome. Elle peut-être rapprochée de l'observation de BAZEX sur le plan histologique et clinique, n'ayant de différent qu'un taux de cholestérol qui excède légèrement la limite supérieure de la normale.

***

OBSERVATION N° 48.

MULLER W. 1962 (d'après BAZEX)

Il s'agit d'une malade de 60 ans, sans antécédents familiaux, qui présente depuis 1949 de fréquentes affections pulmonaires. Depuis 1954, il existe une asthénie avec perte de poids, douleurs épigastriques et coloration jaunâtre progressive de la peau.

Examen clinique : on note un état général médiocre avec asthénie et cyanose des lèvres. L'examen cardiaque et pulmonaire est normal, mais à la radioscopie on note une calcification de tuberculose apicale, une aorte sclérosée et calcifiée. La T.A. est à 11/6,5.

Il existe une douleur à la pression au niveau de l'épigastre. Le foie est de consistance dure, déborde de deux travers de doigt.

L'examen de la rate, du système nerveux central, des yeux (pas d'ictère) est normal.

Sur la peau : les lésions sont légèrement surélevées, on note une certaine irrégularité de la surface due aux infiltrations sans bords nets. D'autres zones légèrement infiltrées ont une surface lisse et légèrement luisante. On constate d'autres infiltrations plus importantes (régions cervicale, axillaire, et sillon interfessier), avec une coloration plus intense allant du jaune orangé au chamois brun. Au toucher la peau est molle, veloutée et peu sensible. On note une infiltration autour d'un angiome sénile, un xanthélasma des paupières. On ne constate pas de xanthomes tubéreux ou papuleux.

Histologie : dans les couches superficielles de la peau on trouve des cellules xanthomateuses, diffuses, remplies de graisse avec, parfois, des pigments ferriques en poussière fine.

Examens de laboratoire : V.S. : 120-130 mm. Hb : 79 %.
G.R. : 4.240.000. G.B. : 5.500 avec 1 % d'éosinophiles, 37 % de polynucléaires, 62 % de lymphocytes.

Myélogramme à côté des cellules normales, élévation importante de grands plasmocytes atypiques, à grand noyau, nucléolés, les cellules n'étant pas groupées.

La protidémie totale est à 92 g/l. L'électrophorèse met en évidence un pic myélomateux en β_2. Albumine : 33,5 %. Globulines : α_1 : 5,1 % α_2 : 9,5 % β_1 : 12,9 % β_2 : 31,6 % γ : 7,4 %.

Présence de cryoglobuline.

L'immuno-électrophorèse met en évidence un γ- myélome avec migration électrophorétique lente des paraprotéines. Pas de paraprotéine de BENCE-JONES retrouvée. La β_2A peut-être mise en évidence en concentration normale, par contre la β_2M est absente. Dans le sérum on note : cholestérol : 2,33 g/l. Lipides totaux : 8,7 g/l.

Pas d'albumose de BENCE-JONES urinaire.

***

En conclusion il s'agit d'une xanthomatose généralisée, sans modification des valeurs biochimiques du métabolisme lipidique, évoluant depuis huit ans. L'auteur estime qu'il s'agit plus vraisemblablement d'une paraprotéinémie réactionnelle ou d'un syndrome latent de carence en anticorps que d'un myélome vrai sur les données du myélogramme et l'absence de lésions osseuses.

***

OBSERVATION N° 49.

THANNHAUSER S.J. 1950 (D'après BAZEX)

Le malade, âgé de 55 ans, a vu se développer une pigmentation diffuse, apparue à l'âge de 38 ans, de couleur jaune orangé, localisée au niveau du cou, des jambes et des bras et au niveau du tronc.

Une zone au niveau des mamelons est indemne de toute lésion. Il n'existe pas de lésions nodulaires bien définies, ni de surélévation de la peau dans les zones ainsi pigmentées.

Le sérum du malade montre des taux normaux de cholestérol (2,10 g/l) et de phopholipides (à 1,80 g/l). Le sérum est d'ailleurs clair et transparent. Il n'y a pas non plus d'augmentation du taux du carotène. Pas de polyurie, densité urinaire : 1020.

Histologie : l'étude des lésions cutanées montre des modifications et des altérations cellulaires en rapport avec une xanthomatose.

Autopsie : le malade meurt deux ans plus tard d'un myélome multiple. l'autopsie ne permit de déceler aucune xanthomatose profonde.

En résumé l'auteur déplore l'absence de renseignements précis dans cette observation et ajoute qu'il n'a eu connaissance d'aucun cas montrant une telle xanthomatose plane diffuse. Il la classe dans les cas atypiques de xanthomes disséminés de la peau.

Quoiqu'il en soit nous constatons que la xanthomatose est survenue bien avant le myélome, et 20 ans avant l'exitus.

***

OBSERVATION N° 50.

BAZEX A. DUPRE A. Madame ABRANAVEL M. 1965.

Madame M..., âgée de 74 ans, consulte son médecin traitant en janvier 1962, pour une asthénie très marquée, avec amaigrissement de 15 kg, essoufflement facile et surtout apparition d'une pigmentation jaunâtre des téguments, avec purpura, ces phénomènes ayant débuté progressivement quelques mois auparavant. On ne note pas d'antécédents personnels ni familiaux. Sur la découverte d'une albuminurie la malade est hospitalisée.

A l'examen : on note quelques signes généraux importants : amaigrissement, une température vespérale autour de 38°, une asthénie marquée.

La malade n'éprouve aucune douleur osseuse, abdominale ou articulaire. On trouve une hépatomégalie débordant le rebord costal de quatre travers de doigt, une rate percutable.

Examens biologiques : certains sont normaux : urée, glycémie. Lipidémie totale : 7,20 g/l. Cholestérolémie : 1,80 g/l.

G.R. : 4.500.000 G.B. : 15.800. Plaquettes : 100.000. Formule sanguine : Polynucléaires : 53 %. Lymphocytes : 15 %. Monocytes : 24 %. Moyens monocytes : 2 %. Myélocytes : 2 %. Métamyélocytes : 4 %.

La V.S. est accélérée à 115 à la première heure.

Le taux des protides totaux est de 95 g/l. A l'électrophorèse on note une hyper- γ -globulinémie. Albumine : 37 %. Globulines : α_1 : 2 % α_2 : 9 % β : 11 % γ : 41 %.

Immunoélectrophorèse : γ-globuline anormale de type kahlérienne, avec réaction d'identité partielle avec les γ- globulines restantes et révélation variable selon les immun-sérums utilisés. Il est à noter que nulle part on ne voit la β_2-macro-globuline.

Myélogramme très riche en éléments nucléés. 9 % de plasmocytes de toutes tailles, manifestement atypiques. Quelques plasmoblastes et quelques rares plasmocytes à noyaux multiples.

Dans les urines : albumosurie de BENCE-JONES de l'ordre de 5 mg/l. Pas de lésions osseuses visibles radiologiquement en dehors d'une ostéoporose discrète des os longs.

Au total le diagnostic est en faveur d'un myélome multiple à type de plasmocytome γ . La malade est adressée en dermatologie pour ses lésions cutanées qui, à première vue, évoquent une amyloïdose systématisée.

En juin 1962 à l'examen : éruption de plages étendues, jaune brunâtre, parsemées de tâches purpuriques souvent disposées en vibices, mal limitées ne faisant qu'une très discrète saillie, envahissant la totalité du tronc, la racine des membres et la base du cou, ne laissant entre elles que des espaces très étroits de peau saine, en particulier dans la profondeur des plis sous-mammaires, des aisselles et des régions inguinales. A cette description d'ensemble, les auteurs ajoutent quelques précisions : dans la région sous-ombilicale, la teinte des placards est d'un brun plus foncé. Dans la partie moyenne du dos, ils sont nettement plus purpuriques avec présence de vibices. Au niveau des membres, il existe également quelques petites plages jaunâtres, en particulier sur la face externe des avant-bras, et aux plis des coudes. Enfin on relève au niveau de l'aisselle droite, une plage de peau saine, mais entourée de tâches jaunâtres, arrondies, ne faisant qu'une mince saillie sur la peau voisine. Par ailleurs les ongles présentent une pigmentation rouge brunâtre, disposée en réseau.

Histologie : pratiquée dans des endroits différents, les biopsies sont superposables. Epiderme aminci, par endroits hyperkératosique. Dans la partie moyenne du derme on aperçoit d'importants infiltrats constitués exclusivement de cellules xanthomateuses, à l'exclusion de tout type de cellules inflammatoires. Ces cellules xanthomateuses rappellent tout à fait les cellules xanthomateuses qui constituent le substratum anatomo-pathologique de tous les types de xanthomes. Elles sont volumineuses, bien limitées, possèdent un noyau arrondi, assez foncé, petit. Le protoplasme est d'aspect spumeux. Sur la coupe à congélation, après coloration au Soudan III, on aperçoit dans le protoplasme de très nombreuses petites granulations colorées en rouge vif ce qui indique la présence de lipides (phospholipides et cholestérol en particulier) ; mais caractère négatif, il n'existe ni cellules polynucléées, ni cellules de TOUTON. Enfin toutes les cellules xanthomateuses sont groupées en manchon épais autour des capillaires et des glandes sudoripares. Pas de sclérose du derme. Nombreuses granulations ferriques.

La malade est suivie régulièrement pendant quelques mois, des phénomènes nouveaux apparaissent :

Les éléments purpuriques deviennent plus nombreux, le signe du lacet devient positif.

On note que l'albumose de BENCE-JONES dans les urines ne se manifeste que lorsque le taux des γ-globulines sériques dépasse 50 %.

Une baisse de l'acuité visuelle apparaît : les ophtalmologistes décèlent une xanthomatose conjonctivale bulbaire dans l'aire de la fente palpébrale, associée à une dégénérescence colloïde bilatérale de la rétine.

La malade devient progressivement cachectique et meurt au début de 1963 dans un tableau de pleuro-pneumonie aiguë.

Pas d'autopsie.

***

En conclusion BAZEX situe cette observation parmi les xanthomes plans normocholestérolémiques ; ceux-ci constituent soit un syndrome primitif (tels qu'ils ont été décrits par ALTMAN et WINKELMANN en 1962), soit un syndrome secondaire à un plasmocytome Y .

Les critères de similitude sont cliniques et histologiques, mis à part la présence de taches purpuriques et l'absence de cellules inflammatoires et xanthomateuses éparpillées dans le derme, chez cette malade.

***

OBSERVATION N° 51.

KINT A. 1961.

Madame D.B. J..., âgée de 61 ans, voit apparaître en octobre 1957 au niveau du front, des lèvres, de l'angle interne de l'oeil gauche, de multiples petites tumeurs xanthomatoïdes, rondes, rougeâtres, de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois, de consistance ferme. Leur nombre s'accroît régulièrement et lorsqu'en décembre 1957 la malade est vue pour la première fois, on en compte une quarantaine sur le visage et quelques unes sur le tronc et les membres.

L'anamnèse ne révèle qu'un ancien ulcère à l'estomac, guéri à la suite d'une intervention en 1942.

A l'examen : hépato-splénomégalie.

Examens de laboratoire : vitesse de sédimentation : 90/120.

Légère anémie : G.R. : 3.800.000 et 69 % Hb.

Nette élévation des Y-globulines à l'électrophorèse.

Forte plasmocytose dans la moelle osseuse.

Un traitement cortisonique ambulatoire ne change rien au tableau clinique et la dose est ensuite progressivement réduite.

En mars 1958 un purpura étendu survient brutalement sur les deux jambes. Les petites tumeurs xanthomatoïdes sont devenues plus nombreuses, ont perdu leur teinte rosée et sont maintenant jaunâtres.

La malade est alors hospitalisée.

Le nouvel examen confirme l'hépato-splénomégalie.

Nouveaux examens de laboratoire : G.R. : 3.500.000. Hb : 60 %. G.B. : 4.000. Lymphocytes : 30 %. Monocytes : 1 %. Polynucléaires : 69 %. Plaquettes : 37.000/mm3. V.S. : 145/150.

Urémie : 35 mg %. Glycémie : 112 mg %. Cholestérol : 233 mg %. Les tests hépatiques sont normaux, excepté le test au sulfate de zinc. Electrophorèse : protides totaux : 7,6 g %. Albumine : 34 g %. Globulines : α_1 : 6 %. α_2 : 10 % β : 8,5 % γ : 41,5 %. Il y a une bande très nette de paraprotéine.

La lipémie est à : 650 mg %.

Lipidogramme : α-lipoprotéines : 22,90 % β-lipoprotéines : 71,09 %. Dans les urines on retrouve une albumose de BENCE-JONES.

L'ultracentrifugation pour la recherche de macroglobulines est négative.

Le myélogramme montre une plasmocytose très nette sans atypies.

Ponction hépatique : peu de modifications. Légère infiltration des espaces portes par des polynucléaires ; par-ci, par-là, quelques plasmocytes. La capsule hépatique est fortement épaissie.

E.C.G. : légère insuffisance coronarienne.

Radios osseuses : décalcification diffuse du squelette sans perte de substance proprement dite.

Histologie : examen de deux petites tumeurs, l'une au menton, l'autre à l'abdomen. Sous un épiderme aminci, la tumeur bien limitée envahit quasi totalement le derme ; elle se compose principalement de cellules à protoplasme abondant dont le noyau plus ou moins ovalaire et de teinte claire, possède une fine trame de chromatine.

Dans la zone sous-épidermique se trouve, en outre, plusieurs cellules géantes à protoplasme spumeux, dont les multiples noyaux sont tantôt rangés à la périphérie, tantôt disséminés sans ordre au centre de la cellule. Certaines d'entre elles prennent l'aspect de la cellule de TOUTON. Les colorations lipidiques sont positives et ont mis en évidence de nombreuses gouttelettes de graisse intra-cellulaire. Les réactions de LIEBERMANN-SCHULTZE et la réaction à la digitonine sont positives, ce qui permet de conclure à la présence de cholestérol.

Le diagnostic de maladie de KAHLER étant porté, la malade est transmise en médecine. Après une thrombophlébite de la fémorale et de la tibiale gauche qui guérira, l'état général s'améliore.

Les divers signes sanguins régressent sous traitement cortisonique, et les lésions xanthomatoïdes qui s'affaissent deviennent plus ou moins fibreuses. Elles s'effacent ensuite, en ne laissant qu'une légère pigmentation résiduelle.

***

En résumé il s'agit de xanthomes en tumeurs contemporains, dans leur apparition, avec les premiers signes du myélome. L'auteur rapproche cette observation des xantho-granulomatoses comme la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

***

OBSERVATION N° 52.

MARTEN R.H. 1962.

Il s'agit d'un homme âgé de 62 ans, vu pour la première fois en 1960.

En 1955, un xanthélasma péri-oculaire apparaît et en 1958 des dépôts xanthomateux apparaissent sur une cicatrice, immédiatement après une appendicectomie. Enfin en 1960, des placards jaunes se développent sur le cou, puis s'étendent sur les faces antérieure et postérieure du thorax. Ces lésions sont irritantes et légèrement sensibles.

Par ailleurs le malade est fatigué, éprouve parfois des douleurs abdominales.

Dans ses antécédents, on note une double cataracte en 1955 et 1956, suivie de décollement de la rétine à droite.

Dans les antécédents familiaux, il n'y a pas de xanthomatose. Un frère est mort d'angine de poitrine à l'âge de 50 ans.

Examen clinique : il existe un xanthélasma typique autour des yeux et des xanthomes disséminés sur la poitrine, l'abdomen et le dos sous forme de plaques jaunâtres infiltrées, dont la plupart présentent un liseré marron en périphérie. Les lésions du cou et de la cicatrice sont remarquablement jaunes. Il n'y a pas de lésions palmaires ni de tubérosité ou de xanthome des tendons.

Il n'y a pas d'adénopathie, ni d'augmentation de volume du foie et de la rate.

Examens de laboratoire : Hb : 81 %. G.B. : 4.200. Rouleaux-formation des hématies. V.S. : 43 mm.

Le cholestérol a été trouvé plusieurs fois dans les limites de la normale.

Les protides totaux sont à 73 g.

L'électrophorèse montre une baisse de l'albumine et une bande dense dans la région des γ-globulines.

Pas de macroglobulines ni de cryoglobulines.

Pas d'albumose de BENCE-JONES urinaire.

Le myélogramme est envahi par des noyaux de plasmocytes compatibles avec le diagnostic de myélome.

Les radios du thorax et des os longs ne montrent pas d'anomalies. Petite zone claire au niveau du crâne pouvant correspondre à une lésion myélomateuse précoce.

Histologie : dans le derme profond il existe une image de type semblable à celui d'une réaction granulomateuse exubérante à un corps étranger graisseux. Un important matériel graisseaux pouvait être coloré par le Rouge Soudan, dans le tissu conjonctif. Il existait en outre des cellules géantes du type réticulo-endothélial et d'autres à corps étranger, ainsi que quelques infiltrats contenant des lymphocytes et des plasmocytes.

Le régime de restriction lipidique est resté sans effet sur les lésions, et la radiothérapie (sur les lésions du cou et de la cicatrice) n'a pas apporté d'amélioration notable.

***

En résumé il s'agit d'une xanthomatose évoquant encore ici une xanthogranulomatose. L'auteur avait évoqué sur l'aspect clinique des lésions (et notamment leur infiltration) la possibilité d'une réticulose. L'histologie rappelle vaguement ce que l'on pourrait trouver dans le naevo-endothélio-xanthome. Les signes cliniques ne sont pas en faveur d'une maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, mais plutôt d'un myélome au tout début de son évolution, ou d'un myélome "chronique", variante d'une myélomatose diffuse comme le suggère l'auteur. Les lésions cutanées ont débuté cinq ans avant la détection de l'hémopathie et la malade est en survie à la date de la publication. Ceci nous précise un peu mieux le cadre des "états pré-myélomateux".

COMMENTAIRES.

FREQUENCE.

L'élévation des lipides du sérum, au cours des myélomes en général, est peu fréquente. Certains auteurs, ont trouvé une élévation du taux des lipides, ou de l'un de ses constituants, dans des proportions diverses :

- SACHS et collaborateurs (1954) : élévation des lipides totaux chez trois malades sur onze.

- SNAPPER (1956) : élévation du cholestérol dans deux cas sur 104 myélomes autopsiés.

- BURNSTEIN et FINE (1959) : élévation des β- lipoprotéines chez deux malades sur 24 cas de γ-myélomes.

En effet ces myélomes hyperlipémiques ne sont pas obligatoirement liés au type β . SACHS signale même une baisse du cholestérol total coexistant avec une β -globuline anormale.

La plupart des observations, associant xanthomatose et myélome, ne remontent pas avant 1960, et, l'on peut se demander si, avant cette date, de nombreux myélomes n'ont pas constitué l'étiologie de certains syndromes xanthomateux. Il paraît donc difficile de faire une statistique de fréquence. Ainsi actuellement (en colligeant observations et citations) nous avons trouvé :

12 myélomes xanthomateux associés à une élévation des lipides
6 myélomes xanthomateux sans perturbation des lipides.

CLINIQUE.

L'affection a touché statistiquement autant le sexe masculin que féminin.

On note l'absence d'antécédents familiaux. Parfois il existe une pathologie vasculaire dans les antécédents personnels des malades présentant une hyperlipémie.

Les xanthomes cutanés ne sont pas les seuls a être intéressés par le processus : le myélome peut entraîner une xanthomisation profonde. Il en est ainsi du malade de SHORT : il s'agit d'un homme noir de 69 ans présentant un myélome multiple, révélé par un plasmocytome sacré qui contenait des cellules myélomateuses et spumeuses. Le malade est mort 9 ans après le début des troubles, sans lésions cutanées.

Tableaux cliniques.

La systématisation de ces divers myélomes, dans un cadre nosologique précis, est, comme nous l'avons dit, impossible. Ils se placent, au point de vue analytique, dans le cadre des xanthomes plans, tubéreux, éruptifs ou disséminés (sans parallélisme avec les troubles des lipides).

Cependant la xanthomatose plane (avec ou sans association de xanthomes tubéreux) se trouve dans la majorité des différents tableaux cliniques : dans huit observations sur douze. Les autres sont de type éruptif ou disséminé.

Le caractère purpurique ou ecchymotique est retrouvé deux fois.

Topographie.

Ce qui frappe c'est la fréquence du caractère diffus (xanthomatose plane diffuse de presque tout le corps dans quatre cas). Ce caractère est souvent associé à la brutalité de l'éruption.

Les régions les plus atteintes sont :

- le cou (faces latérales ou antérieure) : 7 fois
- le tronc (abdomen, dos, flancs ou fesses) : 8 fois
- les membres (et surtout les faces antérieure ou postérieure des coudes et les genoux) : 8 fois.

- les régions péri-oculaires : 6 fois
- les paumes et les aisselles : 3 fois chacune.

Des lésions muqueuses ne sont jamais observées.

Enfin plus intéressante à noter est la xanthomisation secondaire de DARIER au niveau d'une cicatrice chirurgicale, vaccinale ou d'un angiome sénile.

Evolution.

L'apparition de la xanthomatose, par rapport au myélome, est le caractère le plus étonnant de toute la symptomatologie clinique.

En effet on peut observer l'apparition soit successive soit simultanée des deux manifestations.

Nous individualiserons trois sortes d' "association".

1. Les délais d'apparition à long terme : 4 observations

- dans l'observation n° 49 les xanthomes ont précédé de 19 ans le myélome.

- dans les autres observations n° 46, 47, 48, le myélome est survenu au bout de 8 à 12 ans.

2. Les délais d'apparition à court terme : 5 observations de 2 à 5 ans (observations n° 41, 43, 44, 45, 52) correspondant vraisemblablement au temps pendant lequel le myélome est resté latent.

3. Apparition simultanée des xanthomes et du myélome : 1 observation (n° 51).

Tous ces chapitres posent des problèmes pathogéniques que nous envisagerons plus loin.

HISTOLOGIE.

Là encore, il est impossible de systématiser les caractères histologiques en fonction du tableau clinique et du myélome. Nous distinguerons trois types schématiquement :

1. Certaines évoquent plus ou moins une xantho-granulomatose en raison :

   . des infiltrats cellulaires banaux, peu denses, épais, dans le derme.

   . des cellules spumeuses prenant parfois le type de cellules géantes de TOUTON.

   . des cellules géantes, semblant signer une origine histiocytaire.

Mais l'on n'observe pas de prolifération des cellules endothéliales des capillaires.

2. Certaines rappellent ce que l'on observe dans les xanthomes tubéreux ou les xanthomes plans hypercholestérolémiques :

   . Composées par un infiltrat de cellules spumeuses et de cellules géantes type TOUTON, qui infiltrent la totalité du derme.

3. D'autres enfin, et les plus nombreuses, s'alignent sur l'histologie de la malade de BAZEX, proches des xanthomes plans normocholestérolémiques d'ALTMAN et WINKELMANN par :

   . La présence dans le derme de nombreuses cellules xanthomateuses à disposition péri-capillaire et ne s'accompagnant jamais de cellules géantes ni de cellules de TOUTON. Mais les cellules inflammatoires accompagnant les cellules xanthomateuses sont absentes, et il n'existe pas d'éparpillement de celles-ci dans le derme.

CARACTERES ET DIAGNOSTIC DU MYELOME.

1 - HEREMANS, en 1960, avait individualisé un myélome β_2A xanthomateux avec augmentation particulière de la β-lipoprotéine (et par conséquent élévation des lipides totaux du sérum). (observations n° 41, 42, 43, 44 et 46).

2 - Puis BAZEX isole le plasmocytome γ xanthomateux normocholestérolemique. A ce type nous rattacherons trois autres observations (n° 47, 51, 52). Mais il existe un γ myélome (observation n° 45) avec élévation de la lipémie, et un β_2 myélome (observation n° 48) normolipémique.

Donc si l'on peut distinguer, très grossièrement, deux types de myélome, il existe quelques particularités.

Aspect clinique de ces myélomes.

L'anémie et l'élévation de la vitesse de sédimentation sont marquées une fois sur deux. Dans un tiers des cas on note une hypoplaquettose. Mais bien plus intéressante à considérer est l'absence de lésions osseuses (8 fois sur 10) et de l'albumose de BENCE-JONES (7 fois sur 10) alors que dans l'amyloïdose, si le syndrome osseux se montrait également atypique, la protéinurie de BENCE-JONES était retrouvée beaucoup plus fréquemment.

Sur le plan évolutif certains myélomes posent un délicat problème. De même qu'au chapitre des amyloïdoses on peut être amené à penser que certaines observations rapportent des cas d'état prémyélomateux ; mais ces états sont difficilement définissables lorsque l'on sait que les xanthomes hypercholestérolémiques familiaux s'accompagnent d'une élévation des α_2 et plus rarement des β_2 globulines. BORRIE rapporte une observation où les lésions évoluent depuis 16 ans, sous forme de xanthomes disséminés et dont la localisation au cuir chevelu et à la face est insolite parmi nos observations étudiées ; le myélome n'a pas été confirmé, cependant les épisodes de fièvre récurrente, l'augmentation de la vitesse de sédimentation et des γ-globulines, prêchent en faveur d'un myélome latent.

Liens entre les lipides et les protéines anormales

La coloration des bandes d'électrophorèse par le Noir Soudan montre une tache fortement colorée coexistant avec la tache de la protéine anormale. Aucune méthode physique habituelle n'a pu détacher les lipides de la paraprotéine. Cette extraction est impossible par le mélange alcool-éther, ou par les enzymes protéolytiques (VALDIGUIE) ; cette dernière opération donne des fragments peptidiques où le matériel lipidique reste fixé : s'agit-il véritablement d'acides gras ou d'une autre molécule soudanophile, non lipidique ?

HEREMANS pense que la fraction lipidique ne correspond pas à la β-lipoprotéine physiologique, mais représente, au moins en partie, une copule lipidique adsorbée sur la paraprotéine.

FAUVERT et coll. pensent également qu'il existe une simple adsorption au même titre que les glucides (mis en évidence dans le glucoprotéinogramme par la réaction de HOTCHKISS-MAC MANUS).

HYPOTHESES PATHOGENIQUES.

Les manifestations cutanées, dont nous avons vu l'apparition longtemps avant le myélome, sont-elles à l'origine de celui-ci, ou bien le plasmocytome est-il primitif ?

1 - Certaines observations évoqueraient, par l'extrême retard du délai d'apparition de l'hémopathie sur les lésions cutanées, la possibilité de deux entités morbides différentes, peut-être favorisées par un terrain particulier. En effet l'étiologie du myélome n'est pas connue et l'on peut se demander si la diathèse, qui existe au niveau du métabolisme des lipides, n'entrerait pas en jeu à un moment donné, au niveau du système réticulo-endothélial et des plasmocytes.

2 - La xanthomatose induit le myélome.

Les observations (n° 41, 43, 44, 45, 52) font état de xanthomes ayant précédé le myélome de deux, trois parfois cinq ans.

OSSERMAN et TAKATSUKI pensent que l'anomalie des lipides a pu précéder et peut-être induire la réponse plasmocytaire.

POTTER et BOYCE obtiennent la constitution d'un néoplasme plasmocytaire chez certaines races de souris par l'injection d'huile minérale ou de ses adjuvants. Cependant on peut penser que pendant deux, trois, ou même cinq ans, le myélome est latent.

3 - Le myélome induit la xanthomatose.

L'apparition simultanée des xanthomes et du myélome fait poser le problème (observations n° 50 et 51).

SAVIN (observation n° 43) apporte la preuve que l'hyperglobulinémie a précédé l'élévation du cholestérol et des lipides. Il n'est pas permis de penser que les cellules xanthomateuses seraient des métastases cutanées des plasmocytes (ceux-ci étant parfaitement incapables de donner naissance à de telles cellules).

Par contre deux mécanismes pathogéniques se présentent :

1°/ Réaction tissulaire à l'existence de la paraprotéine.

La pénétration, dans le derme, de certaines substances est capable de déclencher le développement de cellules xanthomateuses et, par analogie avec ce processus (comme on le voit dans le léprome), BAZEX pense que les xanthomes au cours du myélome seraient déclenchés dans le derme par la présence d'une substance protidique anormale, mais aucune réaction biologique n'a pu déceler, au niveau du derme, une substance de ce type.

2°/ Phagocytose du système réticulo-endothélial.

On pense que les plasmocytes sécrètent un complexe lipoprotéique, qui se scinderait au niveau des capillaires, et la substance lipidique, ayant traversé la barrière endothéliale, serait phagocytée par les histiocytes du derme. Donc comme pour l'amyloïdose nous observons de nouveau le schéma de CAIRNS avec ses trois phases :

1. Le plasmocyte produit, ou produirait, une lipoparaprotéine au niveau de la moelle.

2. Le complexe lipoprotéine (souvent une β-lipoprotéine associée à la protéine anormale) circule dans le sang.

3. Et à la faveur de certains facteurs, il se forme des xanthomes dans les tissus.

A la lumière des faits observés nous allons envisager ces trois étapes.

a) Elaboration plasmocytaire :

HOLLAN a observé, dans un cas de myélomatose avec une fraction anormale de lipoprotéine, qu'un pourcentage élevé de plasmocytes étaient entourés de substance lipidique.

NEUFELD fit l'expérience suivante : sa malade reçut par voie orale de l'acide glutamique marqué au C_{14}. On préleva des échantillons de moelle du premier au septième jour, sur lesquels on pratiqua l'autoradiographie et on mesura la vitesse d'incorporation du C_{14} dans les diverses fractions protéiques du sérum. On trouva que la vitesse d'incorporation dans la fraction du cholestérol et de la β-lipoprotéine du sérum, était plus marquée. De même le C_{14} marqué était retrouvé dans le cytoplasme des plasmocytes anormaux du premier au septième jour. Ainsi il pense que la β-lipoprotéine était synthétisée par les plasmocytes anormaux à partir du cholestérol et quelques autres protéines, fractions peptidiques ou acides aminés.

b) Complexe lipoprotéique circulant :

Dans le sérum normal il existe deux lipoprotéines : l'une est lourde, l'autre légère. Ces protéines vont se combiner de façon variable avec la paraprotéine et ainsi BEAUMONT isole par ultra-centrifugation deux composants complexes dont l'un contient la lipoprotéine β-Lp et γ_{1A} et l'autre à la fois α_1-Lp , β-Lp et γ_1A. L'auteur insiste sur le fait que ces complexes sont fragiles in vitro : ainsi "ils ont pu échapper à certaines investigations antérieures dans lesquelles les associations rencontrées étaient peut-être moins solides qu'ici".

D'autre part il pense que l'hyperlipémie peut s'expliquer par un ralentissement de l'épuration de la lipémie post-prandiale, comme le prouve l'épreuve de l'hypervitaminémie A provoquée.

Dans les myélomes avec xanthomes, sans hyperlipémie, on peut penser que la fraction lipidique étroitement copulée avec la protéine est peu importante. Le taux de la lipémie de base étant moins élevé, la lipoprotéine possède quantitativement moins de matière soudanophile que les myélomes avec hyperlipémie.

c) Xanthoformation.

Ainsi la substance lipo-paraprotéinique, déversée dans le torrent circulatoire, pourrait se scinder dans les capillaires cutanés. "La portion lipidique traverserait l'endothélium capillaire et serait phagocytée par les histiocytes du derme qui se transformeraient en cellules xanthomateuses". (BAZEX).

- Le groupement des cellules xanthomateuses autour des capillaires plaide en faveur de cette hypothèse.

- D'autre part l'installation souvent brusque et son caractère rapidement diffus, font penser que les propriétés de phagocytose du système réticulo-endothélial sont stimulés par un facteur qui pourrait être le caractère anormal du complexe lipoprotéine-paraprotéine. Cette hypothèse, d'une part permettrait d'expliquer la formation des xanthomes profonds (le complexe lipoprotéique, selon ses propriétés physiques et chimiques particulières, pourrait se fixer à l'intérieur d'une tumeur myélomateuse) et d'autre part favoriserait peut-être la xanthomisation des lésions cicatricielles (observations n° 45, 47), qui par ailleurs peuvent être dues à un phénomène de résorption.

—

Tout récemment BEAUMONT met en évidence, par les réactions d'immuno-précipitation en gélose, l'existence, dans le sérum de son malade, d'un anti-corps anti β-lipoprotéine. De plus, comme cet anticorps précipite in vitro avec les β- lipoprotéines du sujet lui-même et forme in vivo avec elles des complexes, l'auteur pense qu'il s'agit d'un auto-anticorps.

Ainsi les troubles du métabolisme lipidique pourrait trouver une explication valable :

Les complexes plus ou moins solubles formés par l'auto-anticorps anti β-lipoprotéine avec son antigène β-lipoprotéique auraient un métabolisme très lent et tendraient à s'accumuler, d'où l'hyperlipémie parfois considérable observée chez ces malades.

La xanthoformation s'expliquerait selon BEAUMONT, par le fait que ces complexes sont absorbés par les cellules du S.R.E., débordent dans un deuxième temps les capacités métaboliques de ces cellules et produisent des dépôts xanthomateux.

L'hypolipémie rencontrée dans les autres cas, pourrait s'expliquer par la faible capacité de l'organisme à produire des β-lipoprotéines ou par la moindre capacité de son S.R.E. à épurer ces complexes de nature immunologique.

Ainsi, de l'étude encore récente des myélomes xanthomateux, de ces "thésaurismoses", il semble encore que l'on puisse attribuer un rôle de plus en plus précis à des mécanismes immunologiques dans le genèse de ces lésions.

oOo

CHAPITRE IV.

PYODERMITES ET MYELOME.

Le terme de "pyodermite phagédénique", (THIVOLET) a le mérite de réunir sous le même vocable une affection appelée par les auteurs français : "Phagédénisme géométrique de BROCQ et Cl. SIMON", et par les auteurs anglo-sacons : "Pyoderma gangrenosum".

La lésion est typiquement représentée par une vaste ulcération, peu profonde, dont la surface est assez régulière, rouge vif et finement granuleuse ou grisâtre et recouverte d'un enduit sanieux ou de débris nécrotiques.

Cette ulcération à bords circulaires, comme "tracée au compas", est limitée par un bourrelet, signe essentiel du diagnostic. Il forme un talus inflammatoire, surélevé, large dont le versant externe rejoint en pente douce la peau saine et dont le versant interne, abrupt, est creusé de clapiers purulents dont la pression fait sourdre un pus épais.

Cette lésion s'accroît de façon excentrique en conservant sa configuration géométrique et son bourrelet. Elle est plus ou moins douloureuse parfois paradoxalement indolente (DEGOS).

L'évolution, après une extension rapide, est capricieuse avec des arrêts et des récidives.

L'histologie montre un aspect d'ulcération inflammatoire non spécifique, avec hyperacanthose, présence dans le chorion de masses nécrotiques et tissu de granulation en zone périphérique.

L'ulcère phagédénique ainsi décrit n'est pas toujours solitaire : parfois il en existe de multiples. Leur siège est volontiers abdominal, lombaire ou à la face externe de la cuisse.

Depuis la publication de MARCUSSEN, en 1955, un certain nombre d'observations ont mis l'accent sur la fréquence d'association de ces pyodermites phagédéniques à une dysglobulinémie et notamment une carence en γ-globulines.

Récemment, en 1965, Mme HERMIER-ABGRALL, à propos de l'observation de son Maître THIVOLET publiée en 1964 sur un cas d'ulcère phagédénique myélomateux, collige dans sa thèse 19 observations de "Pyodermite phagédénique dysglobulinémique".

Sur ces 19 cas analysés, l'auteur dénombre :

9 cas d'hypo Y-globulinémies du type "acquis" de l'adulte, dont deux cas exceptionnels en fonction du jeune âge des sujets

1 cas associé à une cryoglobuline

2 cas (l'un de DUPERRAT, l'autre de ROCKL) associés à une paraprotéine isolée.

7 cas de myélome et plasmocytose maligne (dont deux sont discutables).

OBSERVATION N° 53

WITKOV H.R. 1956.

Le malade, âgé de 58 ans, est hospitalisé en 1954 pour une masse gangréneuse de la jambe. Dans ses antécédents on note une hospitalisation antérieure pour un état similaire sur l'autre jambe, sous forme d'une "masse ulcérée" qui fut curetée et greffée en 1950.

L'observation s'est étendue sur un an de 1954 à 1955.

A la date de l' admission : il existe sur la face antérieure de la jambe gauche une "tumeur", s'étendant de la cheville au genou, d'aspect granulomateux, de surface tomenteuse, de consitance spongieuse, avec un bourrelet surélevé en périphérie ou siègent de multiples petits abcès.

Sur la jambe droite on note deux cicatrices ovalaires, irrégulières, résultant des lésions antérieures et de la greffe.

Le malade présente en outre, une surface de 5 cm sur 5 cm circinée, dans la région lombaire droite. Ces lésions remontent à six mois.

L'état général est bien conservé.

Les diagnostics de syphilis tertiaire, blastomycose, tuberculose cutanée, bromide sont éliminés successivement par les examens complémentaires.

Les radios, en 1954, au moment de l'hospitalisation, sont normales.

On retient le diagnostic de néoplasme ou celui de lymphoblastome.

L'histologie évoque sur le fragment étudié un aspect de papillome arborescent et spumeux qui est le siège d'une inflammation subaiguë importante.

En décembre 1954, le malade est présenté à la société de dermatologie de Montréal, où l'on diagnostique une variété de pyodermite et l'on conseille curetage et greffe.

C'est en janvier 1955 que l'on porte le diagnostic de myélome devant des douleurs lombaires, une perte de poids, une hyperprotéinémie, une accélération de la vitesse de sédimentation, une protéine de BENCE-JONES, des lésions radiologiques typiques et étendues de myélome multiple, une infiltration plasmocytaire du myélogramme compatible avec le diagnostic de myélome. Cependant la masse gangréneuse est curetée et évolue spontanément vers la guérison sans greffe.

***

En résumé il semble s'agir d'une des premières observations où le myèlome a été révélé par ce que nous convenons d'appeler une pyodermite phagédénique, devant l'aspect clinique des lésions étiquetées tour à tour masse gangréneuse et pyodermite.

***

OBSERVATION N° 54.

COWAN 1961.

Il s'agit d'un homme de 74 ans, en bonne santé jusqu'en 1955, lorsque des lésions apparaissent sur le dos et la poitrine. Ce sont des papules indolores qui s'agrandissent, s'ulcèrent, se couvrent d'une croûte et cicatrisent spontanément en laissant des cicatrices violacées de 2 à 3 cm de diamètre. Depuis il existe des poussées de lésions identiques à intervalles fréquents.

En décembre 1959 il consulte pour une lésion similaire apparue sur le flanc gauche. On note à cette époque une numération formule sanguine normale, vitesse de sédimentation : 25 mm., légère protéinurie. Malgré le traitement antiseptique et antibiotique l'élément continue à s'élargir et le malade est hospitalisé en octobre 1960, tandis qu'un nouvel ulcère se développe sur la main gauche et le traitement (antiseptiques locaux, antibiotiques et corticoïdes par voie générale) reste sans effet.

Il est transféré pour de nouveaux examens en novembre 1960. A l'examen on note cette ulcération étendue sur le flanc gauche, de 20 cm de long, 4 cm de large et 0,5 à 1,5 cm de profondeur. Le fond est constitué par un tissu

de granulation, son contour est serpigineux avec un bourrelet oedématié, rouge pourpre, d'où sourd le pus en des points mal définis. La base et la périphérie sont indurées. Une ulcération semblable, mais plus petite, siège sur le deltoïde gauche. Il n'y a pas d'adénopathie. L'examen clinique est normal, hormis de nombreuses extra-systoles.

Examens paracliniques : N.F.S. normale sans leucocytose.

V.S. : 70/1re heure. Protéinurie de BENCE-JONES de 3 à 6 g/jour.

Culture : aérobie et anaérobie : négative.

Protides totaux : 85 g/l. Albumine : 35. Globuline : 50.

Electrophorèse : Albumine : 37 %. α_1 : 16 %. α_2 : 34 % Pré- β : 4 % β : 6 % γ : 3 %.

Donc pic α_2 marqué, globuline anormale en pré- β , diminution des .Pas de cryoglobuline. Radios du squelette : normales.

Myélogrammes : 30 à 50 % de plasmocytes avec quelques formes nucléées.

L'histologie conclut à une ulcération inflammatoire non spécifique.

L'évolution des lésions a été favorable sous corticothérapie par voie générale et localement sous néomycine-bacitracine. L'ulcération du flanc avait diminué de moitié au bout d'un mois.

***

En résumé, ces lésions cutanées de phagédénisme, peu étendues au début, ont précédé de cinq ans un diagnostic de α_2-plasmocytome qui, confirmé sur le plan biologique et cytologique, reste asymtomatique sur le plan osseux.

***

OBSERVATION N° 55.

ROCKL H. BORCHERS H. SCHROPL F. 1964 (d'après Mme HERMIER-ABGRALL).

Femme de 53 ans, ménagère, présentant depuis 1958 des ulcérations cutanées récidivantes. A l'examen il existait au niveau de la région lombaire droite et gauche une plaque grande comme deux paumes de main, polycyclique, partiellement en voie de cicatrisation, avec des masses nécrotiques ulcérées et des végétations molles. Autour de l'ulcère une zone marginale surélevée, fluctuante, violacée de 1 à 2 cm de large. A la pression apparaissait un pus jaune verdâtre. Sur la poitrine, le dos, les membres se trouvaient de nombreuses lésions de taille variable (jusqu'à une paume de main) les unes bigarrées les autres violacées.

Pas de colite ulcéreuse.

L'électrophorèse met en évidence au niveau de la fraction β une bande supplémentaire étroite, homologue, identifiée par l'immunoélectrophorèse comme étant une paraprotéine $\gamma_1 A$ ($\beta_2 A$).

A l'ultracentrifugation : importante diminution de l'albumine et des globulines à sédimentation lente ; importante augmentation des globulines, qui se séparent en deux fractions :

$$G_I \ (S_{20w} = 6,64) = 5\ \%$$

$$G_2 \ (S_{20w} = 8,94) = 43,51\ \%$$

Dans la moelle sternale : prédominance de plasmocytes atypiques. L'évolution s'est faite vers une aggravation progressive de l'état général, sans apparition de nouveaux éléments cutanés : installation, en 1961, d'une importance ostéoporose ; exitus en 1963 par cachexie, anémie, défaillance cardiaque.

A l'autopsie :

- Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse, la rate, le foie, les reins et les ganglions lymphatiques.

- Entérite muco-membraneuse du jéjuno-iléon et du coecum ; quelques ulcérations isolées sur le rectum et le sigmoïde.

***

En résumé, cette observation rapporte le cas d'une femme de 53 ans, ayant présenté de multiples ulcères phagédéniques récidivants. Ceux-ci ont précédé de 5 ans l'exitus et sont venus révéler un $\beta_2 A$ myélome typique tandis que les données nécropsiques font évoquer la possibilité d'une cryptoleucose à plasmocytes. Elles permettent de découvrir par ailleurs l'existence d'une colopathie, à type de rectocolite ulcéreuse, ce qui est d'observation courante dans les phagédénismes mais qui paraît moins souvent associée dans les phagédénismes myélomateux.

ROCKL rapporte deux autres observations semblables de $\beta_2 A$ - myélomes dont l'une fait état de nodules brun rougeâtre, mous, avec des orifices de fistulisation laissant échapper à la pression un pus jaunâtre.

***

OBSERVATION N° 56.

THIVOLET J. PELLERAT J. HERMIER Cl. DURAND B. 1964.

Cet homme de 61 ans est hospitalisé dans le service de dermatologie de l'Hôpital de L'ANTIQUAILLE en novembre 1963, pour traitement d'une furonculose rebelle. On ne relève dans ses antécédents aucun fait pathologique notable. L'affection cutanée a débuté vers le milieu du mois d'octobre 1963, par l'apparition de furoncles de l'avant-bras droit et de la jambe gauche, dont l'extension rapide, malgré le traitement antibiotique, a motivé l'hospitalisation.

L'examen du malade à l'entrée met en évidence des lésions à type de pyodermite staphylococcique de dimensions variables réalisant de petits furoncles disséminés sur le dos, les flancs et le cou ; ou de gros anthrax sur l'avant-bras droit et la cuisse droite. Ces éléments n'ont pas de caractères morphologiques atypiques : les pustulettes sont emplies d'un pus franc, non hémorragique ; la zone périlésionnelle, n'est pas infiltrée. Les autres signes cliniques sont très limités : la température oscille entre 38°C et 38°,5 C. les premiers temps de l'hospitalisation, accompagnée de quelques courbatures. Le reste de l'examen clinique est entièrement négatif : il n'y a, en particulier, ni hépato ni splénomégalie, pas d'adénopathies, pas de signes de colite ulcéreuse.

Un premier bilan met en évidence :

Vitesse de sédimentation : 57 mm/1re heure.

Les germes présents dans les lésions cutanées, tant dans le pus des furoncles au stade initial que dans celui des anthrax, comprennent un staphylocoque doré pathogène sensible à de nombreux antibiotiques.

La radio pulmonaire est normale. L'électrophorèse des protéines sanguines, demandée dans le but de dépister une éventuelle carence en globulines, a donné les résultats suivants :

Albumine : 30,8 %. α_1 : 5,6 %, α_2 : 11,2 %, β : 43 % (β+ paraprotéine), γ: 9,4 %. L'immunoélectrophorèse a confirmé la présence de la paraprotéine et précisé sa parenté antigénique avec la β_2A globuline (après épuisement du sérum par les γ globulines). Il n'existait pas de protéine de BENCE-JONES dans les urines, mais l'électrophorèse urinaire a mis en évidence une très faible protéinurie (0,096) et l'immunoélectrophorèse comparée du sérum et des urines a montré qu'une petite quantité de paraprotéine "passait" dans l'urine.

Myélogramme : envahissement à 90 % par des plasmocytes d'aspect souvent anormal prenant en particulier le type "flammé".

L'examen radiologique du squelette ne montrait aucune anomalie : pas d'ostéoporose ni de lacunes osseuses.

Dans le sang périphérique : G.R. : 3.850.000. G.B. : 10.700.

Plaquettes : 400.000 à 650.000. Les bilans de coagulation répétés se sont révélés normaux. L'exploration du métabolisme hydrocarboné et le bilan hépatique étaient normaux. Sérologie syphilitique : négative.

Le traitement a comporté l'administration simultanée d'anti-mitotiques (uréthane et endoxan), corticoïdes, Y-globulines, transfusions, antibiotiques locaux et généraux.

L'évolution clinique a été dominée par la symptomatologie cutanée : certains éléments, les moins étendus, cicatrisèrent rapidement, les autres (la plupart) s'étendirent en surface perdant peu à peu leur caractère purulent. L'extension se fit par l'intermédiaire d'un bourrelet périphérique saillant, rappelant celui qui est décrit dans la pyodermite végétante. Derrière ce bourrelet se trouvait un tissu de granulations . Le centre des lésions se cicatrisait progressivement. Certaines lésions (en particulier avant-bras et cuisse droite) prirent un caractère phagédénique atteignant des dimensions importantes, envahissant la quasi-totalité des segments correspondants des membres. Après trois semaines d'évolution les lésions prirent une tendance hémorragique assez nette surtout à la périphérie. A aucun moment n'apparurent de véritables tumeurs cutanées, l'infiltration la plus marquée étant celle des bourrelets périphériques. Enfin il faut signaler que la plupart des éléments cicatrisèrent finalement et que persistaient seules, en fin d'évolution, quelques ulcérations peu étendues.

L'examen histologique, pratiqué au niveau du bourrelet périphérique, donnait les résultat suivants :

Sous un épiderme épaissi, avec des bourgeons massifs sans microabcès, existe un infiltrat très dense (en nappe homogène s'étendant profondément en dissociant le tissu conjonctif) de caractère très polymorphe, fait d'histiocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles, de polynucléaires neutrophiles et de cellules volumineuses d'identification difficile.

La symptomatologie clinique est restée, par ailleurs, assez pauvre : les manifestations osseuses ont été pratiquement absentes jusqu'au bout : sur une radio du crâne du 14 janvier 1964, apparaissent pour la première fois des images discutables de géodes myélomateuses.

Les signes rénaux restent plus que discrets. Une hémorragie intestinale de sang rouge se produisit le 5 décembre 1963, mais resta isolée.

La fièvre évolua de façon capricieuse, avec une moyenne aux environs de 38°C, de courtes périodes d'apyrexie, et des clochers à 39°C., 39°,5C et même 40° C. la dernière semaine. L'état général déclina rapidement, avec un amaigrissement massif de 14 kilos en deux mois, et le malade mourut, le 2 février 1964, dans un tableau de cachexie extrême, encore aggravée par une dysphagie (mycose buccale) apparue les derniers jours.

L'évolution des signes hématologiques et humoraux a été marquée par la persistance et l'accentuation de l'hypo- Y-globulinémie (0 % le 16.12.1963), qui ne semble pas avoir été influencée par l'administration massive de Y -globulines ; augmentation du contingent des β-globulines anormales (jusqu'à 63,1 % qui s'abaissa en période terminale (39,8 % le 20.1.1964). Dans le sang périphérique, persistance d'un taux normal de globules rouges et de leucocytes, mais apparition, vers la fin, d'un petit pourcentage de plasmocytes (4 %).

En résumé, une pyodermite végétante est venue révéler un β_2A myélome qui, s'il est confirmé sur le myélogramme, demeure pauci-symptomatique (protéinurie et signes osseux minimes). Les lésions cutanées ont évolué vers une tendance hémorragique et un aspect phagédénique. Cependant si le traitement semble les avoir améliorées, l'évolution vers l'issue fatale, chez cet homme de 61 ans, a été extrêmement brève.

oOo

COMMENTAIRES.

Fréquence.

En fréquence absolue les pyodermites phagédéniques sont rarement observées au cours du myélome. Cependant, tous ces cas d'association à une maladie de KAHLER ne sont décrits que depuis 1961. Il est donc probable que parmi les phagédénismes publiés avant cette date, certains pourraient être rangés parmi les dysglobulinémies malignes et plus particulièrement le myélome auquel revient une place de choix puisqu'il est diagnostiqué ou suspecté 7 fois sur un total de 19 dysglobulinémies, parmi lesquelles il existe 3 paraprotéines isolées en plus de ces myélomes.

Ainsi, étant donné la méconnaissance avant 1960 de l'association de myélomes à des phagédénismes, comme du reste à des xanthomes, et l'amélioration des méthodes de détection de la maladie de KAHLER, il est logique d'admettre que certains cas sporadiques, décrits dans la littérature mondiale, sont passés inaperçus ou ont été étiquetés sous un autre diagnostic. Nous en voulons pour preuve cette observation de WITKOV, en 1956, intitulée "granulome de la jambe" et dont la description clinique et l'association au myélome, malgré l'absence de renseignements précis sur le taux des globulines sériques, paraît s'intégrer parfaitement dans le cadre des phagédénismes myélomateux.

Physionomie de ce myélome phagédénique.

Cette étude porte sur les six cas où le diagnostic de myélome a été établi de façon certaine : WITKOV, COWAN, THIVOLET et les trois cas de ROCKL rapportés par Mme HERMIER-ABGRALL.

1 - Sur le plan biologique :

La vitesse de sédimentation s'est avérée dans tous les cas nettement accélérée. Les protides totaux sont habituellement à un taux normal, cependant deux fois ils sont élevés. L'étude électrophorétique montre sur cinq observations : deux fois une migration γ, deux fois une migration β, une fois une migration α_2. Plus instructive est l'immuno-électrophorèse qui montre dans les quatre cas où elle fut pratiquée, que ces paraprotéines représentent une β_2A globuline.

Par trois fois (observations n° 54, 55, 56) existait un abaissement du taux des γ-globulines normales (jusqu'à 0 % à l'électrophorèse sur papier dans l'observation de THIVOLET) accompagné de stigmates biologiques de déficience en anticorps que nous envisagerons plus loin.

L'albumosurie de BENCE-JONES était présente dans quatre cas. De plus une fois était retrouvée une petite quantité de paraprotéine urinaire de même nature que celle décelée dans le sang.

2 - Sur le plan cytologique

Dans tous les cas il existe une infiltration plasmocytaire importante, jusqu'à 90 % des éléments médullaires, avec un aspect flammé dans l'observation n° 56, et dans les autres cas à côté de nombreux plasmocytes normaux il existe de nombreux éléments à morphologie nettement maligne.

Il semble s'agir d'une cryptoleucose à plasmocytes dans l'observation n° 55, en raison de l'infiltration de certains organes découverte à l'autopsie.

Dans un autre cas de ROCKL (cas n° 1) il s'agit d'un myélome à forme plasmoblastique. Sur le plan hématologique il n'existe pas de modification particulière en dehors de celles constatées au cours du myélome.

3 - Sur le plan clinique.

Les premières lésions sont apparues après quarante ans et cinq fois sur six ont atteint le sexe masculin.

Les lésions cutanées dominent la scène clinique et les symptômes classiques rencontrés au cours du myélome semblent plus discrets et moins frèquents.

Si dans l'observation n° 53 les radios révèlent à la phase terminale de la maladie des lésions typiques et étendues il n'en n'est pas de même dans l'observation n° 56 où des images claires apparues au stade terminal ont été interprétées comme de discutables lacunes osseuses, ainsi que dans l'observation n° 55, où il s'agit d'une myélomatose décalcifiante diffuse avec syndrome douloureux.

Les manifestations rénales se sont limitées à une protéinurie et le syndrome hémorragique ne s'est manifesté qu'une fois (observation n° 56) sous forme d'une hémorragie intestinale assez abondante mais unique.

oooo

Ces aspects cliniques légèrement atypiques nous font présenter deux cas de plasmocytose maligne, cités et rattachés au chapitre des myélomes par Mme HERMIER-ABGRALL.

1 - Dans l'observation de LONG (1964) il s'agissait d'un homme de 48 ans ayant présenté dans ses antécédents lointains un épisode de diarrhée sanglante et 8 ans avant l'hospitalisation de nombreux ulcères sur les deux jambes qui ne se sont jamais cicatrisés. A l'examen le malade présentait quatre types de lésions cutanées :

a - Des vésicules entourées d'une aréole érythémateuse et contenant un liquide clair sur les avant-bras.

b - De petits nodules mous et rougeâtres sur la partie inférieure de l'abdomen.

c - Des cicatrices ovales et atrophiques consécutives aux ulcères sur les jambes.

d - Enfin deux ulcères phagédéniques étendus et douloureux sur les cuisses.

L'électrophorèse mettait en évidence une hypo- γ-globulinémie et le myélogramme, un taux élevé de plasmocytes anormaux.

2 - Dans l'autre observation de ROCKL (cas n° 5), il s'agissait d'une femme de quarante ans, ayant présenté quelques années plus tôt des ulcérations guéries par corticothérapie, et porteuse sur la cheville gauche et la région lombaire de petits ulcères phagédéniques avec mauvais état général.

L'électrophorèse révèlait quelques anomalies protéiques et l'immuno-électrophorèse, une augmentation des macro-globulines, tandis que le myélogramme montrait une augmentation importante des éléments lymphoréticulaires, plasmocytaires, ainsi que des proplasmocytes sans anomalies morphologiques.

Ces observations de plasmocytoses malignes, en l'absence des signes cliniques traditionnels du myélome, nous situent aux confins de celui-ci mais il semble logique de les intégrer dans ce cadre.

De même nous sommes frappés par trois autres observations :

L'une de DUPERRAT en 1962, fait état d'une élévation importante de la β_2A globuline au cours d'une double pyodermite phagédénique chez un homme de 55 ans.

L'autre rapportée par ROCKL (cas n° 3) évoque également une β_2A paraprotéine chez une femme de 63 ans porteuse d'une double lésion sur les cuisses.

Enfin la troisième observation de BOLTON mentionne l'existence d'une cryoglobuline dans un tableau clinique constitué par de gros ulcères succédant à de petites nodosités dermiques et récidivant.

Ces observations, bien que nous sachions l'existence de paraprotéines dans de nombreux états morbides en dehors des plasmocytoses malignes, pourraient peut-être à l'extrême limite faire suspecter un plasmocytome latent ou un état "prémyélomateux".

Dans la chronologie clinique il est intéressant de noter que dans la majorité des observations, hormis celle de THIVOLET, les lésions cutanées ont toujours précédé de plusieurs années la constitution du myélome : cinq ans dans les observations n° 53, 54 et 55, plus de quinze ans pour l'observation de LONG, et deux observations de ROCKL. Il semble que ces pyodermites, maladie chronique cutanée, ont pu induire un myélome.

Quoiqu'il en soit l'existence d'une paraprotéinémie (dont l'expression semble dans tous les cas être une élévation de la β_2A globuline) laisse supposer un mécanisme immunologique.

SYNDROME DE CARENCE EN ANTICORPS.

On connaît la sensibilité particulière du myélomateux vis-à-vis des infections bactériennes et des pneumonies bactériennes en particulier. Certaines observations relatent même la survenue de pneumonies récurrentes avant l'apparition clinique d'un myélome. Des expériences d'immunisation par des fractions polysaccharidiques de pneumocoque, de Brucella Abortus, ou par un vaccin typho-parathyphoïdique, furent toutes sans succès chez des myélomateux (OSSERMAN). Ainsi chez ces malades il est difficile, voir impossible, d'obtenir une élévation des anticorps.

Des stigmates immunologiques de la carence en anticorps ont été retrouvés dans certaines observations de phagédénisme myélomateux où il existait un abaissement du taux des γ-globulines normales :

- Le pouvoir neutralisant de l'antiglobuline humaine était très abaissé : de 1/5 dans une observation, et de 1/3 dans une autre.

- L'agglutine antityphique O était absente deux fois (LONG, THIVOLET) et présente au 1/20 après stimulation dans un cas. L'agglutinine O antipara B était également absente.

- Les agglutinines H absentes une fois pour l'EBERTH, mais présentes à 1/40 après stimulation (observation de LONG), étaient présentes au 1/32 pour l'EBERTH et au 1/62 pour le para B (THIVOLET).

- Les anticorps naturels (groupe A, B, O,) étaient par contre à un taux normal. On sait que le groupe des isohémagglutinines sont supportées de façon préférentielle par le groupe des $\beta_2 M$, de même que les anticorps anti-Rh, l'anticorps de FORSSMANN et de la mononucléose infectieuse, le facteur rhumatismal, et certains anticorps anti-microbiens.

On rattache au groupe de la $\beta_2 A$ globuline certains anticorps antitoxines, anti-insuline, et peut-être les anticorps allergiques.

COWAN signale par ailleurs une diminution du complément sérique chez son malade. En plus de cette carence en anticorps circulants, il faut noter chez le myélomateux, une diminution de l'immunité humorale et de l'allergie de type immédiat. Cependant OSSERMAN fait remarquer l'existence parfois d'une diminution de l'immunité tissulaire : chez un myélomateux la vitesse de rejet d'une greffe de peau homologue est considérablement allongée ; l'auteur a constaté que ce rejet pouvait dépasser une période de six mois alors que normalement l'homogreffe est rejetée en 14 jours.

Au total ce déficit en anticorps, en immunoglobulines normales, peut-être attribué à la viciation du fonctionnement de la lignée plasmocytaire : les cellules myélomateuses à l'origine des globulines myélomateuses, pourraient avoir une action compétitive sur les plasmocytes normaux responsables de la production des γ-globulines normales. On peut admettre également que le catabolisme des γ-globulines normales se fait à une vitesse accélérée (OSSERMAN).

Ainsi la déviation métabolique de globulines fonctionnelles en globulines non protectrices immunologiquement serait responsable d'une anergie myélomateuse et d'une sensibilité plus grande aux infections virales (telles que le zona) ou aux infections microbiennes telles que des staphylococcies cutanées (comme FAYOLLE en rapporte un cas) ou des pyodermites phagédéniques où un staphylocoque doré pathogène peut souvent être mis en évidence (observation n° 56).

Cette "paralysie immunitaire" rapportée dans le cas du myélome à un bouleversement de la synthèse des globulines du système γ , n'est pas propre à cette maladie, on la retrouve dans d'autres hémopathies malignes (en particulier "lymphomes" et leucémies lymphoïdes).

PATHOGENIE.

Aucune hypothèse pathogénique valable ne peut être avancée. S'il existe un rapport certain entre dysglobulinémie et pyodermite phagédénique, d'autres étiologies ont été envisagées classiquement.

- Les lésions cutanées seraient imputables à des germes microbiens ou à des virus du groupe variole-vaccine.

- La colite ulcéreuse est une association souvent retrouvée avec pyoderma gangrenosum et il n'est pas certain que cette lésion ne soit pas associée dans certains cas de phagédénisme myélomateux (observation n° 55).

- Mme HERMIER-ABGRALL passe en revue les différentes hypothèses pathogéniques : la plupart des auteurs, reliant le pyoderma gangrenosum et la colite ulcéreuse, admettent que celle-ci entraîne un affaiblissement de l'individu, facilitant l'installation de la lésion cutanée ; celle-ci étant déclenchée soit par un agent microbien, soit par un enzyme protéolytique entraînant une "digestion de la peau".

Pour d'autres l'intestin serait le point de départ d'une dissémination microbienne, entraînant à titre métastatique la lésion cutanée, les mêmes germes étant retrouvés dans les selles et sur la peau.

Enfin plusieurs auteurs invoquent l'intervention d'un phénomène de SHWARTZMAN. Il s'agirait d'un véritable conflit antigènes-anticorps avec facteur sensibilisant et facteur déclenchant, lésion cutanée et lésion profonde ayant chacune son rôle à jouer, mais dans un ordre impossible à déterminer (ROSTENBERG).

Ce conflit antigène-anticorps se trouve peut-être exalté dans les états myélomateux, et ce phénomène (qui serait en cause selon les auteurs dans les vaccines, varicelles, et pemphigus gangréneux de l'enfant) pourrait peut-être expliquer la survenue de zonas généralisés secondaire à un zona localisé.

L'action spectaculaire des corticoïdes sur le pyoderma gangrenosum s'expliquerait par son action sur le système antigène-anticorps.

De toute manière il faut retenir le bouleversement observé parmi les immuno-globulines dans les phagédénismes myélomateux.

Toutes les immunoélectrophorèses montrent une anomalie portant sur les β_2A globulines. Ainsi la défaillance quantitative ou qualitative de ce groupe de protéines, qui posséderaient peut-être un rôle immunitaire à tropisme cutané, serait à l'origine de ces lésions de la peau et accessoirement de l'intestin.

oOo

CHAPITRE V.

DERMATOSES DE TYPES DIVERS ET MYELOME.

AUTRES MANIFESTATIONS CUTANEES DE TYPES DIVERS OBSERVEES AU COURS DU MYELOME.

Nous groupons dans ce chapitre des manifestations cutanées qui ont été relevées de façon plus rare au cours des myélomes, et que nous reprendrons succinctement.

Il s'agit le plus souvent de lésions d'allure banale, parfois de lésions plus rares dont la surprenante association à un myélome éveille un certain intérêt.

LESIONS PAPULEUSES.

Des papules urticariennes sont observées dans l'observation de LIEVRE et coll. (n° 18) où leur formation ne semble pas entièrement imputable à l'existence de la cryoglobuline.

Dans l'observation inédite de FAYOLLE, à côté de lésions eczématiformes, il existe des rashs urticariens d'évolution extrèmement brève.

MALLARME et coll. observent un prurit isolé, avec lésions érythémateuses, révélateur d'un myélome.

Des lésions de prurigo ont été rapportées par FAYOLLE et KINT. Il s'agit d'un prurigo généralisé, évoquant le prurigo lymphadénique dont l'étiologie est si souvent hodgkinienne.

D'autres lésions papuleuses sont rapportées par BRUNO BLOCH et par GLAUS.

Le premier rapporte, en 1910, l'observation d'une dermatose, évoluant par poussées, et apparue dix ans avant l'exitus par le processus myélomateux : il s'agit de macules lenticulaires rosâtres, isolées ou confluentes, puis jaunâtres et squameuses, évoluant lentement vers une papule entourée d'un halo et recouverte d'une squame ou d'une croûtelle. En s'effaçant ces lésions laissent des cicatrices arrondies, déprimées, atrophiques, entourées d'une aréole pigmentée. L'histologie révèlait l'absence quasi totale de fibres élastiques.

GLAUS rapporte un cas identique où l'histologie montrait que des fragments de fibres élastiques, disparus au niveau du derme, avaient été phagocytés par des cellules rondes ou rameuses.

DERMATOSES ERYTHEMATO-SQUAMEUSES.

Certaines manifestations parakératosiques ou franchement eczématiformes ont été rapportées.

Dans une observation de REVOL, citée par FAYOLLE, où le diagnostic hésite entre macroglobulinémie et myélome, il existe des lésions parakératosiques associées à des poussées purpuriques et à une pigmentation orangée.

Dans l'observation de FRANKE et BAUMANN il s'agit d'un eczéma chronique des membres supérieurs avec lichénification des coudes et lésions de grattage au tronc et aux extrémités.

Dans l'observation de HARVIER et coll. (n° 17) il existait des lésions prurigineuses de caractère eczématiforme aux lèvres et aux paupières.

Les eczématides sont peut-être d'observation plus fréquente dans les myélomes. Nous ne les retrouvons qu'une fois (observation n° 9). Cependant BLUEFARB, en 1955, fait remarquer, de façon singulière, que leur fréquence est si importante, que les hématologues, aux Etats-Unis en viennent à suspecter le diagnostic de myélome multiple sur la présence d'un eczéma séborrhéique profus de la face.

Les érythrodermies. Certaines lésions eczématiformes évoluent vers l'érythrodermie (FRANKE et BAUMANN). Dans l'observation de SPIETHOFF (1908) des lésions érythémato-squameuses sont apparues II mois avant les premiers signes

cliniques de la maladie, et ont évolué vers une érythrodermie infiltrée et prurigineuse localisée à la face et aux mains. Cette érythrodermie évoque par sa couleur écarlate et ses larges squames une érythrodermie de type WILSON-BROCQ.

Enfin ARRIGHI a décrit un érythème de type hématodermique, prurigineux, avec réserves de peau saine, révélateur d'une maladie de KAHLER.

On peut penser que dans certains cas l'érythrodermie induit la réticulose, les "produits" d'origine cutanée ayant peut-être un rôle auto-antigénique vis-à-vis des cellules cibles du système réticulo-endothéliale.

A côté de ces lésions d'allure banale, il en est d'autres, beaucoup plus exceptionnelles, que nous pourrions ranger très grossièrement parmi les :

ERYTHEMES FIGURES

Le Professeur DUPERRAT rapporte, en 1959, un cas d'erythema elevatum diutinum et en discute les rapports avec le myélome.

OBSERVATION N°57

DUPERRAT et RAPPAPORT, 1959.

Cette femme de 46 ans présente, cinq ans plus tôt, une éruption bulleuse et prurigineuse sur les jambes, puis des allergides de GOUGEROT.

Se développe ensuite une série d'éléments nodulaires rouges, violacés, permanents sur les genoux, les coudes, le dos des doigts, rapportés à un erythema elevatum diutinum que confirme l'histologie.

Par la suite, la malade présente plusieurs poussées d'allergides nodulaires avec vésicules et papules.

En 1957 : espacement des poussées, persistance de l'erythema sous forme de petits placards.

En juillet 1958 la malade présente des signes d'insuffisance cardiaque et est hospitalisée quatre mois plus tard. Les cicatrices pigmentées des éruptions précédentes couvrent les membres, mais on remarque aussi des éléments papulo-érythémateux assez clairs, entourés d'une couronne purpurique sur les membres, s'effaçant en un mois. Cependant la malade a maigri et présente une décompensation cardiaque.

Electrophorèse : protides totaux : 80 g. Albumine : 23 g
α : 8 g, β : 46 g, γ : 2 à 3 g.

Myélogramme : 12 % de plasmocytes matures.

Radios : images d'ostéolyse floconneuse au niveau du crâne, des branches ischio-pubiennes, de la cinquième vertèbre lombaire.

Protéinurie : 5 à 10 g/j comportant surtout de l'albumine.

Immuno-électrophorèse : élévation importante de la β_2A globuline retrouvée dans les urines.

Il est probable que cet erythema elevatum diutinum a précédé la dysglobulinémie maligne.

S'agit-il d'un rôle d'allergène joué par la protéine anormale, sans autre traduction clinique, les premières années, qu'une vascularite nodulaire, puis la constitution d'un erythema ?

Par son aspect histologique, cette affection s'intègre en effet dans le cadre des dermatoses allergiques, et il semble qu'il y ait une parenté nosologique entre les allergides de GOUGEROT, apparues les premières dans l'observation ci-dessus, et l'erythema elevatum diutinum, secondairement apparu (la maladie trisymptomatique a déjà été évoquée au chapitre I).

Notre Maître le Pr HEWITT a établi un rapprochement histologique entre les deux affections : peu de nécrose fibrinoïde, et infiltrat granulomateux considérable à tous les stades comme dans le granulome éosinophile ou le xanthome, mais sans troubles des lipides.

D'autre part nous avons trouvé dans la littérature l'association d'une périartérite noueuse à un myélome (BEST) et nous savons qu'il existe des formes de transition entre la périartérite et les allergides nodulaires. Il existe donc une possibilité de relation entre ces différentes affections.

Nous avons trouvé au cours de ces états dysglobulinémiques l'association de lupus érythémateux discoïde (dont nous connaissons la parenté histologique avec le lymphocytome cutané bénin) avec cryoglobulines (GOLD).

Enfin DUGOIS et coll. rapportent récemment un cas de lupus érythémateux associé à un méylome et il semble que l'association entre ces deux états morbides soit fortuite.

DERMATOSES VESICULO-BULLEUSES.

Parfois il s'agit de dermatoses bulleuses comme nous l'avons vu dans l'observation n° 19 et dans une autre observation de CANIZARES. Les auteurs discutent un phénomène d'intolérance aux sulfamides, bien qu'aucune absorption médicamenteuse ne soit retrouvée à l'anamnèse, lors de la première poussée bulleuse dans l'observation n° 19.

Il faut noter par deux fois l'existence du signe de NIKOLSKY dans les observations n° 19 et 24.

Il convient d'évoquer enfin, parmi les lésions vésiculeuses, le problème des zonas généralisés dont la fréquence est extrême dans tous les états malins (cancers et hémopathies).

WRIGHT et WINER, récemment, signalent une augmentation importante de la fréquence du zona généralisé au cours de ces états cancéreux, mais ils font remarquer que le zona généralisé est davantage l'apanage des états leucosiques, dont le myélome, et l'on peut parler avec BUREAU et BARRIERE de "syndromes paranéoplasiques".

Cependant cette affection, qui va se généraliser à la suite de l'atteinte localisée d'un dermatome, ne possède pas de caractère inaugural : elle survient généralement au cours de myélome installé.

Sur un total de 175 malades atteints de zona, entre 1932 et 1962, MERSELIS note l'existence chez 36 d'entre eux d'une affection grave parmi lesquelles 23 hémopathies (leucémies, lymphomes ou myélomes). Il est intéressant de constater que, parmi ces 23 malades atteints d'une maladie sanguine, 10 d'entre eux, soit 43 %, firent un zona généralisé, alors qu'il n'y avait que 17 cas de zona généralisé sur les 175 malades ayant fait l'objet de cette statistique.

Le syndrome clinique de ces zonas généralisés possède une parenté étroite avec celui de la varicelle, avec en outre une tendance hémorragique, et nécrotique.

ANDREWS, discutant BLUEFARB, cite un cas de zona localisé gangréneux chez une femme suivie pour un myélome. Après quelques jours se développa une éruption bulleuse généralisée hémorragique, atteignant la muqueuse buccale et le corps entier, simulant un pemphigus. Quelques temps plus tard, à l'occasion d'une épidémie de varicelle et de zona, elle présenta de nouveau une grosse bulle sur une cicatrice.

MERSELIS rapporte un autre cas chez une femme de 56 ans, souffrant d'un myélome depuis deux ans et ayant eu, dans ses antécédents lointains, la varicelle. Le zona avait débuté au niveau des dermatomes correspondant à S_3 et S_4 et après deux jours de latence le zona s'était généralisé sans atteinte oculaire mais avec une atteinte anale et labiale et fièvre à 39°C. La durée du zona localisé fut de 40 jours et celle du zona généralisé de 16 jours. Il existait à l'électrophorèse une baisse de l'abumine et des γ-globulines.

Dans l'observation rapportée par YAFFEE et GREENBERG, en 1961, il s'agit d'un homme de 50 ans suivi pour un myélome depuis deux ans et demi. A la suite d'un zona localisé aux dermatomes L_4-L_5, des lésions papuleuses apparaissent immédiatement, se généralisant à tout le corps en cinq jours. Au sixième jour on assiste à l'apparition d'un épisode aigu avec clocher thermique, éruption vésiculeuse généralisée, intensément prurigineuse atteignant les muqueuses buccale et génitale, le cuir chevelu, la face, le tronc, les paumes et les plantes. L'éruption évoque un aspect de varicelle aiguë, il existe en outre des bulles légèrement hémorragiques. L'évolution sous sédatifs, corticoïdes et γ-globulines, est très favorable.

Enfin THIERS et coll. rapportent récemment un cas analogue chez une femme de 77 ans.

Ainsi ces zonas généralisés atteignent souvent les paumes et les plantes, ainsi que les muqueues. Ils apparaissent deux à douze jours après les lésions initiales du zona localisé. Dans les antécédents on note souvent une véricelle infantile.

Du point de vue pathogénique, si le zona localisé peut s'expliquer, selon BLUEFARB, par une infiltration ganglionnaire due à l'extension de la tumeur osseuse myélomateuse, les zonas généralisés semblent en revanche dépendre

de l'anergie myélomateuse en rapport avec un déficit en anticorps. Il semble exister chez ces malades, comme chez ceux atteints de phagédénisme, une hypo-Y -globulinémie.

Dans un même ordre d'idées l'innoculation de vaccine chez un myélomateux provoque une réaction nécrotique ne disparaissant qu'au bout de deux mois (STRITZLER).

PIGMENTATIONS.

Certaines pigmentations se manifestent parfois sans évidence d'amyloïdose, telle cette large plaque pigmentée en regard d'un plasmo-sarcome du sternum (SCHEINKER).

ETATS ICHTYOSIFORMES.

Il semble que certaines ichtyoses acquises puissent être retrouvées au cours du myélome.

Sur 88 cas, BLUEFARB note trois fois une atrophie ichtyosiforme, dont une avec amyloïdose.

HEIDENSTROM et TOTTIE rapportent une observation où, neuf mois avant l'éclosion des lésions osseuses, est apparue une dermatose évoquant pour les auteurs un lichen plan folliculaire, que FAYOLLE rattache à une hyperkératose folliculaire. Celle-ci est associée à une xérodermie et à une absence de transpiration.

Nous avons rapporté précédemment deux observations (n° 20 et n° 21 avec sécheresse, desquamation et pigmentation. L'une d'entre elles fut étiquettée phrynodermie en raison de l'abaissement du taux de vitamine A. La carence en cette vitamine a souvent été invoquée dans la genèse des kératoses pilaires et des hyperkératoses folliculaires, et il est peut-être possible de rattacher ces états ichtyosiques et kératosiques chez certains myélomateux à une avitaminose A dont le mécanisme nous échappe. Cela permet le rapprochement avec les ichtyoses observées au cours d'autres affections malignes où le déficit en vitamine A est parfois confirmé. Il s'agit toujours d'une ichtyose banale, hyperkératosique, pigmentée parfois, atrophique et sèche.

ATROPHIE COMPLEXE SCLERODERMIFORME ET PIGMENTOGENE.

Un tableau dermatologique complexe est rapporté par LEINBROCK en 1958. Il s'agit d'une femme de 66 ans qui présente une peau atrophique sur le dos des mains et des doigts, très amincie, frippée, sèche, diaphane et légèrement pigmentée, laissant apparaître les tendons par transparence. Au niveau des doigts il existe une alternance de coloration blanc jaunâtre et rose ou rouge cyanotique ainsi que des papules de la grosseur d'une tête d'épingle qui se pigmentent peu à peu.

On note de fines télangiectasies sur les mains, les jambes, des stries purpuriques sur le bras droit, une peau atrophique avec petites granulations orangées, donnant au toucher l'impression de peau de chagrin sur le genou droit.

Un an plus tard la peau est séche, atrophique et ponctuée de fines papules disséminées ou groupées en petits placards et il apparaît des stries atrophiques sur les cuisses de type sclérodermique. Si le diagnostic de myélome ne fait pas de doute, l'amyloïdose n'est confirmée ni par l'épreuve au Rouge Congo ni par l'histologie qui montre une certaine diminution du nombre des fibres élastiques.

ANIDROSES GENERALISEES.

L'atrophie ne se manifeste pas seulement au niveau de la peau, parfois elle atteint les glandes sudorales, comme dans cette observation d'anidrose venue révéler un myélome latent.

OBSERVATION N° 58

SHELLEY W.B. et LEHIAN J.M. 1961.

Cet homme de 36 ans, présente depuis six ans une incapacité totale à transpirer. A l'occasion d'un effort physique, ou placé en atmosphère chaude, il éprouve une sensation de brûlure cutanée avec fièvre, céphalées, vertiges, asthénie. L'humidification de la peau le soulage.

Il y a trois ans, une adénopathie et une anémie ont été découvertes.

A l'examen : peau d'aspect normal, mais sécheresse généralisée, kératose plantaire (ultérieurement rattachée à la présence de trichophytum rubrum) et purpura sur les chevilles. Cheveux normaux. Il existe une trans-

piration apocrine au niveau des creux axillaires. Par ailleurs on ne trouve pas de malformation congénitale d'origine ectodermique.

Histologie. Des coupes en série d'un échantillon cutané montrent l'atrophie d'un grand nombre de glandes sudoripares eccrines : disparition presque complète du peloton sudoripare où subsistent seulement quelques vestiges, et conduits sudorifères atrophiques sans oblitération évidente du pore sudorifère. A la coloration de MAC MANUS : absence de glycogène au niveau du peloton.

Les tests de sudation confirment que le malade ne peut transpirer que de façon infime et provoquent à chaque fois fièvre, dyspnée, tachycardie, asthénie, tandis que la peau reste sèche et chaude longtemps après.

Le diagnostic de myélome multiple est porté sur les examens complémentaires.

Légère anémie. Protides totaux : 100 g/l. Electrophorèse : inversion du rapport S/G et pic homogène au niveau des Y-globulines lentes.

Myélogramme : plasmocytes en nappes évoquant le diagnostic de myélome.

Le traitement (Chloroquine, Triamcinolone, Vitamine A) n'apporte aucune amélioration.

Les auteurs trouvent le même aspect atrophique des glandes sudoripares chez un autre malade atteint de myélome mais celui-ci ne présentait pas de symptômes subjectifs ni généraux. En revanche chez un troisième malade myélomateux présentant ces symptômes, il n'est pas retrouvé de lésions histologiques.

Ces auteurs comparent cette atrophie glandulaire à l'atrophie des tubules rénaux observée au cours du myélome. Admettant un mécanisme commun, ils pensent que les protéines anormales auraient une action toxique sur les acini comme sur les tubules rénaux.

CONSEQUENCES DES MANIFESTATIONS GENERALES LIEES AU MYELOME.

Rélevées par BLUEFARB,

dues : à l'anémie : glossite, koïlonychie

à la leucopénie : pyodermites diverses, muqueuse agranulocytaire

à l'atteinte myélomateuse des organes :

a) reins : prurit, oedèmes, givre d'urée

b) poumons : disparition de la lunule de la base de l'ongle, hippocratisme digital.

Au total, pour toutes ces lésions sans dénominateur commun, réactionnelles à un état dysglobulinémique, ou "allergotoxiques", il semble légitime d'emprunter le terme de "syndromes paranéoplasiques".

Parfois nous avons pu observer en effet que le traitement du myélome pouvait influencer favorablement ces lésions (observation de KINT).

Tous ces symptômes dermatologiques présentent l'intérêt de pouvoir mettre parfois sur la voie du diagnostic, tout comme ce fut le cas pour notre malade.

oOo

3e PARTIE

RAPPORTS ENTRE SYNDROMES DERMATOLOGIQUES ET MYELOME.

—

Ce chapitre, à la limite de notre sujet, fera très rapidement la synthèse des données des différents myélomes à forme cutanée, en considérant les relations qui les unissent avec les données connues du myélome classique.

En 1889, VAN KAHLER établit la relation entre l'albuminurie thermosuloble, découverte 50 ans plutôt par BENCE-JONES, et la fréquence des myélomes multiples décrits par RUSTITZKY en 1873.

Actuellement le myélome est considéré comme une hémopathie maligne avec deux caractères dominants :

- 1) prolifération anarchique des cellules de la lignée plasmocytaire, à l'origine du syndrome osseux et médullaire.

- 2) altération spécifique des protéines en relation avec la prolifération plasmocytaire, à l'origine du syndrome biologique et rénal.

I. - DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC

Rarement ces signes sont au complet, ce qui fait poser les problèmes des limites de la maladie.

Chez notre malade, la coexistence de signes radiologiques peu typiques, d'une protéinurie, de signes cytologiques et d'un syndrome biologique très particulier, tout en permettant d'affirmer le diagnostic, illustre bien ces difficultés.

De la même façon, il nous a semblé que dans les autres observations de cryoglobulinémies, d'amyloïdoses et de xanthomes (tableaux I, II, III), certaines particularités imprimaient à la maladie un caractère assez personnel.

1 - L'âge

Est tout à fait particulier chez notre malade. Il n'a que 31 ans et les premières lésions sont apparues deux ans avant alors que l'âge moyen oscille entre 40 et 60 ans.

Dans les autres observations, l'âge moyen est de 60 ans, mais il faut souligner que souvent les lésions cutanées ont précédé le diagnostic de plusieurs années.

Cependant dans l'observation de BOUSSER et VERNANT, l'âge est de 23 ans.

2 - Le syndrome osseux.

Chez notre malade, il est assez peu typique. Les douleurs rachidiennes, dont le caractère inaugural est si fréquent, n'apparaissent qu'après plusieurs mois d'évolution et l'exploration radiologique montre des signes évocateurs mais non typiques associant décalcification du type myélomatose décalcifiante diffuse, et micro-géodes d'ostéolyse.

En réalité, si l'on peut voir des douleurs, des tuméfactions osseuses (10 % des signes révélateurs dans la statistique de LEBON), des fractures spontanées ou des déformations, le syndrome osseux au complet est très inconstant. Ainsi parmi les 44 observations des tableaux I, II, III, nous relevons par six fois des phénomènes douloureux et par trois fois des fractures spontanées, tandis que sur le plan radiologique il existe 16 fois des images typiques de myélome, particulièrement fréquentes au cours des cryoglobulinémies, et 7 fois d'ostéoporose.

3 - Les signes cliniques extra-osseux.

Ils sont très inconstants et leur absence ne permet pas d'infirmer le diagnostic : baisse de l'état général, fièvre, fréquence des affections bronchiques, rareté d'une hépato-splénomégalie, signes nerveux secondaires aux lésions osseuses et surtout syndrome rénal.

Ce syndrome peut constituer à lui seul le symptôme signal de la maladie, sans altération rénale caractéristique. On trouve au minimum une protéinurie de composition variable, comme dans le cas de notre malade chez qui l'on observe une paraprotéinurie ; parfois l'examen des urines révèle une simple albuminurie ou une albumose thermosoluble de BENCE-JONES. Celle-ci apparaît une fois sur 11 dans les cryoglobulinémies, 11 fois sur 20 dans les amyloïdoses, 3 fois sur 9 dans les xanthomatoses.

CRYOGLOBINES - TABLEAU I

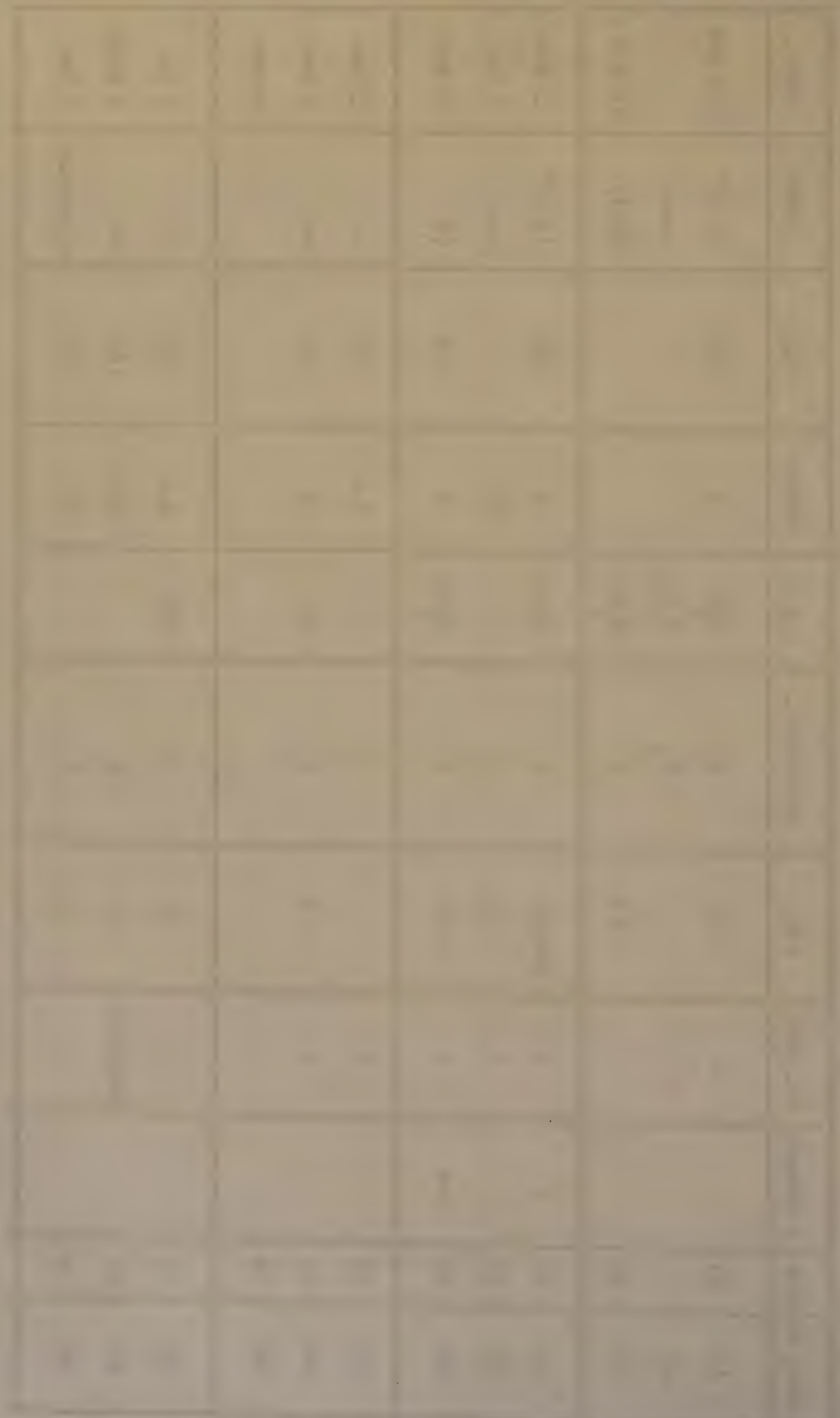
Obs. N°	Age	Σ osseux	Rx. oss.	P. Tg./l.	Electroph.	I.E.L.	Urines	V.S.	Myélo	Evol.
11	56	++	+++	119			0			6 Mois
12	48	0	0	94			0	46	+++	6 Mois
13	58		+++	152	α		B.J.	Très ↗ à 37°	42 °/°	15 Mois
14	53		+++	105				37° : 119	8 °/°	2 Ans
15	73		+++	54	α 2		Alb.		+++	10 Ans
16	68	0	raréfact.	86	γ		0	65	25 °/°	2 Ans
17	69	0	0	115	γ			154	+	5 Ans
18	62		+++	93	γ		0	158	+++	12 Ans
19	58	0	0	82	β 1		Alb +++	26	++	1 An
20	64		+	120	γ		Alb.	↗	++	1 An
21	52	+++	+++	↗	γ		+	↗	++	rapide
1	31	(+)	+++	98-137	β_2 après recherche	I g G.	α β γ	37° : 135	14-68 °/°	

AMYLOIDOSE - TABLEAU II

Obs. N°	AGE	ΣOsseux	Rx.	P.T. g./l.	Electroph.	I.E.L.	Urines	V.S. mm./1 H.	Myélo	Evol.
22	64		0	78	γ		+ et B.J.	160	+++	8 Mois
23	52		0	62	α_2		++		30 °/°	1 An
"	50			46		B.J.II	+		10 °/°	3 Ans
24	61		0		0		B.J.		0	2 Ans
25	65	+	0	75	β		B.J.	115	3 °/°	Après
26	42			56			B.J.	119	+++	9 Mois
"	63			60			0	33	Nb. blastes	2 Ans
27	64	0	(+)	47	0		B.J.	modérée	++	simult.
28	43	+++	++				Alb.	28	20 °/°	15 Mois
29	62	+++	+++		β	γ g. et β_2M.	+	↑↑	++	Après
30	48	+++	+++	70			B.J.	48	+++	5 Mois
31	65		++				B.J.		+++	simult.
32	64		0		↑β		Alb.	20	70 °/°	1 An
33	65	0	0		α_2		0	↑	+++	6 Mois
34	70		+++		α_2 et β		+	0	41 °/°	3 Mois
35	57		+++	52	α_2		+ et B.J.	20	60 °/°	Après
36	56				γ		++		12 °/°	8 Mois
37	66		++	40	α		+ et B.J.	40	11 °/°	6 Mois
38	57	S.F.	+++	86	γ				10 à 60°/°	Après
39	72	++	+++	↘	0		B.J.	144	70 à 95 °/°	6 Mois
40	54	0	(+)	90			B.J.	140	50 °/°	

XANTHOME - TABLEAU III

Obs. N°	Age	Σ osseux	Rx. os.	P.T.	Electroph.	I.E.L.	Urines	V.S.	Myélo	Evol.
41	65		++	110	β_2	β_2A.	0	160	36 °/°	3,5 Ans
42			0		β_2	β_2A.			+++	
43	68		0	82	β	β_2A.			60 °/°	14 Ans
44	54	0	0	90-120	β_2	β_2A.	0	126	15 °/°	3 Ans
45	59		0	92	γ		Alb.		+++	4 Ans
46	45	+++	+	76	β	β_2A.	0	32	62	6 Ans
47	56		0		γ		B.J.	131	+	12 Ans
48	60		0	92	β_2	IgG	0	120	++	8 Ans
49	55									20 Ans
50	74		+	95	γ	IgG	B.J.	115	+	1 An
51	61		Décalcif.	76	γ		B.J.	145	++	2 Mois
52	62		0	73	γ		0	43	++ Noyaux	5 Ans



4 - Le syndrome hématologique.

Il se révèle très inconstant également. Notre malade présentait une anémie modérée isochrome, comme l'on en observe souvent au cours du myélome. Il présentait en outre une hyperplaquattose (jusqu'à 600.000/mm3), ce fait est rare.

Le nombre de ses leucocytes et la formule blanche étaient normaux.

5 - La plasmocytose médullaire.

Elle demeure, en revanche, l'élément capital pour ébaucher le diagnostic.

Dans notre observation, le taux a varié entre 68 % et 14 % de plasmocytes parmi lesquels on remarque des plasmoblastes et quelques mitoses.

Dans les autres observations, la plasmocytose est variable. Souvent il existe une infiltration massive.

Nous avons été surpris par la fréquence des plasmocytes normaux à côté des formes nettement myélomateuses.

Dans les plasmocytomes cryoglobuliniques et xanthomateux on rencontre parfois une plasmocytose modérée, plus ou moins tumorale, sur laquelle il est difficile d'affirmer le diagnostic, mais encore plus de l'infirmer. Il ne s'agit certainement pas toujours de plasmocytoses réactionnelles et il serait abusif de considérer ces observations comme des états "prémyélomateux".

Une notion domine : la répartition de la nappe plasmocytaire n'est pas uniforme dans la moelle osseuse, une seconde ponction (dans la crête iliaque ou une apophyse épineuse) pourra apporter la preuve du plasmocytome. De même dans les myélogrammes on observe souvent la disposition en "nappes" des plasmocytes, mettant en évidence leur origine à partir d'une cellule-souche réticulaire.

Ceci explique parfois l'absence de plasmocytes qui ne peut à elle seule faire rejeter le diagnostic, d'où l'importance de l'étude du syndrome biologique.

6 - Le syndrome biologique.

Il comporte l'étude des urines et l'étude de la dysprotéinémie.

Nous avons déjà envisagé le polymorphisme de la protéinurie observée dans 70 à 80 % des cas.

Deux autres signes ont classiquement une valeur d'orientation :

a) l'élévation, souvent importante, de la vitesse de sédimentation, qui généralement dépasse 100 mm à la première heure.

Dans notre observation, l'accélération était importante, nécessitant pour être démasquée complètement, la mise en étuve à 37°. Cet artifice, utilisé dans les cryoglobulinémies, montre une accélération généralement importante, nettement supérieure à 100, dans ces dysglobulinémies.

Cependant, si la moyenne des vitesses de sédimentation est évaluée, dans les xanthomes, à 104 mm, elle est inférieure à 50 mm dans la moitié des cas d'amyloïdose.

b) l'élévation de la protidémie, s'observe dans plus de 50 % des cas, le taux des protides dépasse couramment 100 g par litre.

Leur précipitation fractionnée montre qu'il s'agit d'une hyperglobulinémie avec inversion du rapport sérine sur globuline. Le taux des protides totaux est généralement très élevé dans les cryoglobulinémies (jusqu'à 137 g/l chez notre malade), moyennement élevé dans les xanthomes (entre 75 et 100 g/l), particulièrement bas dans les amyloïdoses (en dessous de 75 g par litre en moyenne).

Cependant aussi évocateurs soient-ils, tous ces signes cliniques et tous ces signes d'orientation sont insuffisants pour apporter la certitude diagnostique. Le diagnostic de myélome repose en définitive sur d'autres examens : électrophorèse, ultracentrifugation et identification immunologique.

c) l'électrophorèse.

Elle permet un classement de départ des différents types de myélomes. Faite en veine liquide, ou plus couramment sur papier-filtre imbibé de

solution tampon, ou en gel d'amidon, elle permet l'étalement des différents constituants protéiques, selon leur différence de mobilité dans le champ électrique : l'albumine, la plus rapide, se dépose, puis les globulines des plus rapides α, puis β, aux plus lentes γ. La "paraprotéine" se caractérise par une bande ou un "pic" très étroit.

Les α et les β-globulines dominent dans les amyloïdoses.

d) l'ultracentrifugation.

Elle permet d'effectuer la séparation des constituants protidiques d'après leur poids moléculaire.

Les γ-globulines correspondent à des constantes : S_{w20} = 6,5 à 7,8 unités SVEDBERG, c'est-à-dire à des poids moléculaires s'étendant entre 150.000 et 300.000. Les globulines anormales du myélome se rapprochent de ces chiffres.

Les macroglobulines β_2 M (ou γ_1 M ou γ_{19S}) observées dans la maladie de WALDENSTROM ont une constante de sédimentation supérieure à S = 15 et ont un poids moléculaire de 1 million.

On connaît l'existence de formes mixtes de certains plasmocytomes typiques avec macroglobulinémie.

e) l'identification immunologique.

La rencontre d'une fraction protéique et d'un anti-sérum (global ou spécifique) provoque une précipitation antigène-anticorps, spécifique de cette fraction.

Le procédé d'OUCHTERLONY de diffusion en gélose a été amélioré par l'emploi combiné de l'étalement électrophorétique et de la diffusion sérum-antisérum en gélose. Cette dernière technique (l'immuno-électrophorèse) a été mise au point par GRABAR et WILLIAMS. Elle permet une étude fine des constituants protéiques par l'étude des lignes de précipitation.

Cette étude permet de distinguer des constituants qui existent normalement en faible quantité.

A ces constituants répondent, selon HEREMANS, trois groupes de myélomes.

1 - Les myélomes à paraprotéine dérivée de l'antigène γ (ou γ_2 ou γ_{7S}).

Fréquents dans 72 % des cas, selon cet auteur. entreraient dans ce cadre tout le polymorphisme de la maladie de KAHLER, la leucémie à plasmocytes parfois, le plasmocytome localisé, les myélomes avec diathèse hémorragique liée à une activité anti-thrombinique, pratiquement tous les cas de cryoglobulines, la plupart des myélomes normo-cholestérolémiques et certaines amyloïdoses.

2 - Les myélomes à paraprotéine contenant l'antigène β_2A (ou γ_1A) fréquents dans 23 % des cas, ne se distinguent pas sur le plan clinique des γ -myélomes précédents.

Dans ce groupe on a observé exceptionnellement des cryoglobulines, plus souvent des xanthomes hypercholestérolémiques et tous les cas de phagédénismes.

3 - Les myélomes à paraprotéine de type BENCE-JONES.

HEREMANS en relève 7 cas sur 150 électrophorèses montrant des anomalies, mais la fréquence doit être plus élevée car il est des cas selon l'auteur, où la paraprotéine n'est pas visible sur l'électrophorèse sur papier.

Certaines amyloïdoses semblent répondre à ce groupe.

La protéine de BENCE-JONES possède les mêmes constituants antigéniques que les deux globulines γ et β_2A.

Ces globulines myélomateuses précipitent selon un arc de précipitation qui s'épaissit de façon généralisée ou localisée, ou qui se dédouble. Mais il existe des anomalies "mineures" dont témoignent soit la présence de trait de précipitation atypique, soit la disparition ou la diminution d'un trait de précipitation.

Cette dernière possibilité fait envisager à CAZAL et coll. un quatrième groupe de myélomes où, en l'absence de globuline myélomateuse sérique décelable, on trouve ces anomalies "mineures".

Enfin il est à noter que la spécificité immunologique des constituants ne correspond pas obligatoirement à la mobilité électrophorétique.

SELIGMANN et coll. établissent un tableau de ces correspondances :

- aux groupes des γ-globulines, répondent les mobilités électrophorétiques des γ lentes, β_2 et β_1-globulines.
- aux BENCE-JONES globulines : les γ lentes, β_2, β_1, α_2.
- aux β_2A-globulines : les β_2, β_1 et α_2, mais pas de γ-globulines lentes.

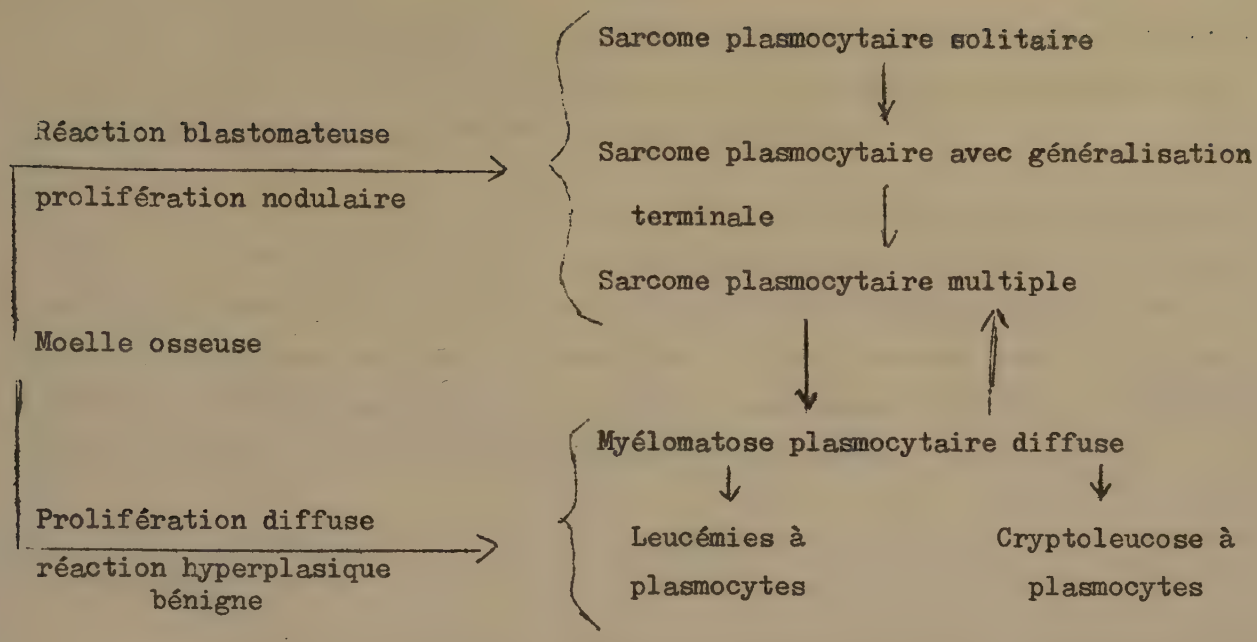
Ainsi les myélomes " β sur papier" comprennent des représentants dans les trois classes de paraprotéines, les myélomes α, très rares correspondent à l'existence d'une paraprotéine de type β_2A ou d'une protéine de BENCE-JONES. Les myélomes sans pic anormal à l'électrophorèse relèvent d'une protéine circulante de type BENCE-JONES.

II. - PARENTE NOSOLOGIQUE DES "PLASMOCYTOSES MALIGNES".

La maladie de KAHLER, qui intéresse sélectivement la lignée plasmocytaire, obéit à la loi des hémopathies ou des réticulopathies malignes qui se présentent "soit rarement comme un sarcome isolé (osseux, ganglionnaire ou viscéral), soit ordinairement comme une sarcomatose à multiples foyers de topographie électivement osseuse mais aussi ganglio-viscérale, soit comme une infiltration squelettique en nappe, soit enfin comme une leucémie avec passage en forte proportion des plasmocytes pathologiques dans le sang". (MALLARME et AUZEPY).

Ces aspects représentent une forme déterminée de la prolifération plasmocytaire dont FRUHLING et CHALDI en 1957 dressent le tableau :

(voir page suivante)



BESSIS et SCEBAT, selon la prédominance d'un des trois types cellulaires conduisant de la cellule souche au plasmocyte différencié, distinguent : plasmocytome, plasmoblastome et réticulo-sarcome plasmocytaire à la fois plasmocytaire et histio-monocytaire (y répondent peut-être les observations n° 8, 9, 10).

Ces auteurs estiment que ces différents aspects cytologiques pourraient correspondre à des stades évolutifs, à une "évolution cytologique" dans le sens d'une dédifférenciation comme celle observée dans la leucémie chronique devenant aiguë.

En effet l'unité de tous ces aspects de plasmocytose maligne est démontrée par les formes de passage de l'un à l'autre : on connaît des cas de transformation de myélome solitaire en myélome multiple, de myélome multiple en leucose à plasmocytes.

MARCHAL et MALLET identifient en 1950 "les leucoses plasmocytaires" aux myélomes dont les complications leucosiques représentent une des modalités évolutives.

En fait il semble admis que le tableau typique du myélome constitue avec la leucose à plasmocytes, deux aspects différents de la même maladie, où le myélome représente la variété sarcomateuse (osseuse et tumorale) et où la leucose représente l'aspect diffus, viscéral, sanguin (ZIEGLER).

Des faits de passage existent, éclairant la filiation, entre ces deux "entités" : ce sont les cryptoleucoses ou "réticuloses plasmocytaires" (par analogie avec la réticulose histiomonocytaire).

Si au cours de ce travail, nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude dermatologique du myélome osseux multiple, nous n'en avons pas pour autant négligé, à la lumière de ces faits cliniques, les autres aspects de la maladie maligne à plasmocytes. Ils représentent tous l' "un des multiples échantillons cliniques qui peut se manifester à l'occasion d'une dyscrasie primitive d'origine plasmocytaire" (OSSERMAN).

III. - LE PLASMOCYTE.

Toutes ces formes et tous ces tableaux cliniques cutanés que nous avons envisagés ont pour dénominateur commun le plasmocyte.

L'étude de BESSIS et SCEBAT, en 1946, sur les cellules de la série plasmocytaire, demeure parfaitement valable, en parachevant le travail commencé par UNNA (1895) et poursuivi par MARSCHALKO (1899).

Le plasmocyte, qui se trouve à l'état normal dans les organes riches en cellules réticulo-endothéliales, présente une morphologie très particulière et bien connue dont les caractères principaux sont autant d'arguments en faveur d'une fonction cellulaire protéino-formatrice, plus particulièrement d'une synthèse d'A.R.N.

Ceci est confirmé par les études au microscope électronique (THIERY). Le noyau se distingue par un aspect particulier de la chromatine et le cytoplasme contient trois organites de sécrétion : les grains de ribosome, un ergastoplasme constitué de sacs à la périphérie desquels s'accolent les grains de ribosome, un corps de Golgi.

L'ergastoplasme et le corps de Golgi interviennent dans l'activité sécrétoire.

L'origine des cellules plasmocytaires est contestée.

Pour les premiers auteurs ils auraient été considérés comme un état irritatif des cellules lymphoïdes. Puis on a pensé qu'ils dérivaient de lymphocytes leucocytoïdes, d'histiocytes ou d'une lignée lympho-plasmocytaire.

Etudiant la différenciation plasmocytaire, BESSIS et SCEBAT décrivent une série de stades depuis l'histiocyte jusqu'au plasmocyte, en passant par le plasmoblaste et le proplasmocyte.

En cas d'hyperplasie modérée on rencontre toutes ces phases intermédiaires. En cas d'hyperplasie intense le plasmocyte semble naître directement des cellules souches : il s'agit de "la loi d'asynchronisme d'évolution nucléo-plasmique".

Le plasmocyte malin se caractérise par :

- l'augmentation de taille habituelle de la cellule
- l'élévation du rapport nucléo-plasmique
- les monstruosités nucléaires avec parfois chromatine plus ou moins homogène
- hyperplasie des nucléoles
- les vacuolisations ou granulations observées dans le cytoplasme, l'effacement de l'arcoplasme ou disparition de la basophilie réduite à un simple liseré
- parfois on observe des noyaux nus.

Certains auteurs ont voulu établir un rapport entre l' "anatomie" du plasmocyte au microscope électronique et les différentes dysprotéinémies. Cette corrélation n'a pu encore être établie de façon formelle.

En fait, selon certains, les limites mêmes des caractères du plasmocyte normal ou myélomateux sont extrêmement floues. Certes il existe des critères classiques de différenciation mais rien n'est absolu et l'étude qualitative des plasmocytes est très décevante pour formuler un pronostic valable.

En définitive l'étude du myélogramme, dont nous voyons les limites, nous renseigne sur l'aspect quantitatif des plasmocytes qui constitue certainement un élément pronostique car les plasmocytes présentent une fonction sécrétoire capitale.

IV. - LES GLOBULINES MYELOMATEUSES.

Le plasmocyte, est le lien entre ces différents tableaux dermatologiques par l'intermédiaire des "paraprotéines" dont les conséquences métaboliques sont multiples.

Du point de vue chimique, BISERTE remarque que ces différentes globulines ont une composition très voisine de celle des γ-globulines. "Ces résultats s'accordent plus avec l'hypothèse de la synthèse aberrante d'une molécule anormale, qu'avec l'hypothèse de la synthèse excessive d'un type moléculaire normal".

Cela nous fait évoquer de façon succincte l'origine des globulines myélomateuses, ce problème complexe dépassant en effet le but de ce travail.

De nombreuses études ont montré la relation entre la production des anticorps et l'élévation du nombre de plasmocytes (MAGNUS-LEVY, FAGRAEUS).

Les données immunologiques récentes et les résultats apportés par le microscope électronique ont permis d'obtenir des arguments solides en faveur de la genèse de ces protéines par le plasmocyte.

COONS et coll., en 1955, VAQUEZ en 1961, utilisant la technique anticorps fluorescents, réussissent à démontrer l'existence de γ-globulines dans le plasmocyte.

JAFFIOL et coll., en 1962, pratiquant une immuno-électrophorèse du tissu myélomateux (après extraction complète du plasma et du liquide de culture des plasmocytes tumoraux, avant le dixième jour), constatent la parenté du trait de précipitation en position γ de ces milieux avec la globuline pathologique observée dans le plasma.

RIFKIND, en 1962, en injectant des anticorps anti-paraprotéine marqués à la ferritine chez une souris porteuse de plasmocytome, met en évidence, au microscope électronique, les globulines myélomateuses dans l'ergastoplasme des plasmocytes tumoraux.

DE PETRIS, en 1963, immunise des lapins à la ferritine et étudie les plasmocytes, issus des ganglions, fixés, congelés et mis en contact d'une solution de ferritine (c'est-à-dire l'antigène). Il localise au microscope électronique, la précipitation de la ferritine avec les anticorps spécifiques dans l'ergastoplasme et le corps de Golgi de ces plasmocytes, apportant ainsi la preuve formelle de la sécrétion des anticorps spécifiques par le plasmocyte.

Si l'on admet la production d'immunoglobulines par les plasmocytes normaux, il n'est pas permis de refuser la production de globulines anormales par des cellules identiques devenues pathologiques et liées à une prolifération anarchique, paraissant avoir échappé aux contrôles homéostasiques.

Des techniques très modernes, basées sur ces différentes données, permettent parfois d'aider au diagnostic.

Il en est ainsi de la radio-immuno-électrophorèse qui a permis chez notre malade, selon la technique de HOCHWALD et coll., de confirmer la synthèse par les plasmocytes de la paraprotéine de type γG.

Le protocole expérimental est le suivant :

Les plasmocytes à étudier (recueillis par ponction sternale) sont maintenus en survie pendant 36 à 48 heures dans un milieu de culture synthétique où trois acides aminés (lysine, valine, phénylalanine) sont marqués au carbone radio-actif. Les cellules sont ensuite désintégrées par plusieurs congélations-décongélations successives ; après une centrifugation rapide, une dialyse prolongée sert à éliminer la radioactivité libre ; le liquide est enfin concentré une dizaine de fois. Ce dernier est soumis à l'analyse immuno-électrophorétique mais on est obligé d'y ajouter du sérum normal ou du sérum du malade car la quantité de protéines éventuellement synthétisée pendant ce laps de temps de culture, serait trop faible pour être détectée directement, c'est-à-dire donner lieu à la formation d'un arc de précipitation antigène-anticorps.

Un film radiographique est appliqué étroitement sur la lame d'immuno-électrophorèse et laissé dans l'obscurité pendant trois semaines, puis développé.

Les immuno-électrophorèses sont alors colorées et comparées avec leur autoradiographies. Le noircissement de la plaque photographique au niveau d'une des lignes de précipitation correspond à l'incorporation des acides aminés marqués pendant la période de culture des cellules et donc à une véritable synthèse de protéine de novo.

Cette technique a permis de mettre en évidence la synthèse par les plasmocytes de notre malade, de γ globulines révélées par l'antisérum anti- B.J. Lambda.

Nous savons en effet que chaque molécule d'immunoglobuline possède deux types de chaînes polypeptidiques. Il y aurait deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, ou quatre chaînes légères dans chaque molécule.

Les chaînes légères isolées ont la plupart des propriétés physico-chimiques classiques des protéines de BENCE-JONES.

Celles-ci sont de deux types : groupe I ou II (Kappa ou Lambda) et confèrent ainsi une hétérogénéité antigénique aux γ-globulines.

Les protéines de BENCE-JONES sont dues vraisemblablement à une synthèse incomplète des immunoglobulines (BURTIN et GRABAR).

La fixation du complément sérique observé dans deux cas est liée aux chaînes lourdes en ce qui concerne les γ- globulines exclusivement (la β_2A globuline ne la fixe pas).

Las plasmocytes n'ont pas besoin d'être néoplasiques pour participer à la formation de substance préamyloïde, d'hyper-globulinémie ou de cryo-globulinémie (BOHROD), ou même à la fabrication d'une paraprotéine sérique comme le montrent SELIGMANN et coll. chez une malade atteinte de naevo-carcinome avec multiples nodules, et présentant une paraprotéine de type γ dans son sérum avec plasmocytose médullaire modérée sans dystrophie cellulaire. Selon la technique exposée ci-dessus, l'analyse immuno-électrophorétique, suivie d'auto-radiographie, a montré que les γ-globulines pathologiques étaient synthétisées par les cellules médullaires et non par les cellules naeviques tumorales.

De ces considérations biologiques, nous tirons deux conclusions :

1) Une paraprotéinémie et une plasmocytose peuvent être découvertes au cours de collagénose, d'infections graves ou de néoplasies diverses comme le cas rapporté par BOHROD, d'un malade atteint de deux adéno-carcinomes distincts et présentant, outre une plasmocytose, une cryoglobulinémie avec urticaire au froid.

2) Les globulines pathologiques peuvent être synthétisées par des plasmocytes d'aspect "malin" ou "normal".

APITZ remarquait qu'il n'y avait pas de frontière absolue entre les métabolismes physiologiques et pathologiques des plasmocytes.

V. - EVOLUTION DES MYELOMES A "FORME CUTANEE".

S'il est impossible de tirer des conclusions formelles en faveur d'un tableau stéréotypé pour l'ensemble des myélomes à forme cutanée, il existe, comme nous venons de le voir, un tableau particulier pour le myélome avec cryoglobuline, amyloïdose, xanthomatose ou phagédénisme.

Parfois il existe parmi ces différents troubles métaboliques quelques intrications, telles que ces xanthomatoses avec cryoglobulines (observations n° 45 et n° 48) ou ces cryoglobulinémies avec amylose (observation n° 17).

Cependant un lien unit la plupart de ces observations : d'une part la précession des symptômes dermatologiques sur le myélome multiple, et d'autre part, la lenteur d'évolution de la maladie depuis l'apparition des premiers signes jusqu'à l'exitus ou la confirmation du diagnostic.

En effet chez notre malade les premiers symptômes sont apparus deux ans avant l'établissement du diagnostic.

Sur l'ensemble de l'étude des autres observations, la moyenne arithmétique du temps qui s'est écoulé entre l'apparition des premiers signes cutanés et l'exitus ou l'éclosion des premiers signes de myélome, a été de 7 ans pour les xanthomes, d'une dizaine d'années pour les pyodermites phagédéniques, de 3 ans pour les cryoglobulinémies, d'un an seulement pour les amy-

loïdoses où signes cutanés et macroglossie apparaissent généralement après les autres symptômes de l'amyloïdose, et où, dans six cas, ces signes ont été contemporains ou postérieurs à l'établissement du diagnostic.

Les malades meurent dans un tableau de cachexie, d'aplasie médullaire, d'insuffisance rénale, souvent dans un tableau de bronchopneumopathie ou plus spécialement d'insuffisance cardiaque avec angor dans les amyloïdoses et les xanthomes.

Dans tous les cas ces manifestations cliniques initiales devraient permettre un diagnostic précoce du myélome.

Toutes ces observations s'intègrent parfaitement parmi les données récentes du myélome, apportant un argument supplémentaire en faveur du caractère chronique de la maladie myélomateuse.

OSSERMAN pense que la majorité des myélomes chez l'homme sont le résultat d'une transformation maligne spontanée de la lignée plasmocytaire. Il émet l'hypothèse que dans certaines conditions (dont l'éventualité d'un fond génétique favorable) une stimulation prolongée du système réticulo-endothélial peut donner naissance à une population de plasmocytes anormaux que l'on ne peut distinguer fonctionnellement des plasmocytes "néoplasiques" du myélome. De nombreuses observations, parmi celles que nous avons passées en revue, semblent évoquer ce mécanisme de mutation somatique.

Dans les autres cas, le myélome semble latent et il n'est pas toujours possible de déterminer si les symptômes cutanés sont réellement primitifs.

Nous savons en effet, que certains stigmates peuvent dénoncer l'hyperplasie maligne des cellules plasmocytaires, précédant de plusieurs années l'apparition des grandes symptômes cliniques.

Ainsi ALEXEIFF rapporte le cas d'un malade de 55 ans qui, soumis à des examens systématiques de dépistage, présente brusquement une accélération modérée de la vitesse de sédimentation sans autres symptômes, alors que les premières douleurs osseuses n'apparaissent que deux ans plus tard et que le malade est toujours en vie après dix ans d'évolution.

Au total il est donc possible que ces myélomes d'expression métabolique diverse, soient des myélomes demeurant latents pendant plusieurs années, ou des myélomes de meilleur pronostic.

VI. - TRAITEMENT DE CES MYELOMES CUTANES.

Nous nous bornerons à énoncer, pour les différentes affections étudiées précédemment, les traitements qui ont été tentés, et à discuter les données thérapeutiques récentes qui permettent d'illuminer de quelque espoir un chapitre aussi décevant.

1) Les tumeurs spécifiques à plasmocytes sont remarquablement influencées par la radiothérapie, la chimiothérapie (amélioration rapide sous MELPHALAN, des plasmocytomes cutanés lors des premières cures dans l'observation n° 5) ou même la corticothérapie (observation n° 10).

2) Dans les cryoglobulinémies, les corticoïdes et la Penicillamine ont été proposés, le Chloraminophène en cas d'étiologie lymphocytaire, la chimiothérapie du myélome quand celui-ci est confirmé.

Le produit le plus récent dans ce domaine et qui semble avoir donné de beaucoup les meilleurs résultats, est une moutarde azotée : il s'agit du dérivé lévogyre de la sarcolysine, ou MELPHALAN*. On le prescrit à 10 mg en dose d'attaque et à 2 mg par 24 heures en dose d'entretien tant que le malade le supporte hématologiquement.

Les contre-indications sont les insuffisances rénales sévères et l'amylose, selon WALDENSTROM.

Ce traitement a donné à SELIGMANN une amélioration objective dans 20 à 25 % des cas, une amélioration subjective dans 40 à 50 % des cas, un échec dans 30 % des cas.

Chez notre malade, l'effet a été spectaculaire, non pas tant sur les douleurs osseuses, persistantes en cours d'évolution, que sur les troubles vaso-moteurs et subjectifs (même par temps très froid) par abaissement considérable du taux de cryoglobuline, avec réparation des troubles hématologiques

(anémie et hyperplaquettose) et amélioration au niveau de la plasmocytose médullaire, de la protidémie, de la protéinurie et de la vitesse de sédimentation.

Un autre produit : la cyclophosphamide (ENDOXAN*) peut donner également quelques résultats favorables sur le myélome (observation n° 5).

Les autres chimiothérapies semblent moins efficaces.

Si la chimiothérapie demeure le seul traitement étiologique valable, il est des cas où l'on doit l'interrompre en raison de son action cytopéniante. Par ailleurs SELIGMANN pense qu'il faut attendre la survenue d'une gêne fonctionnelle grave et temporiser le plus longtemps possible avant d'instuer un traitement qui devra être poursuivi aussi longtemps que l'hématopoïèse le permet.

Dans cet esprit il est peut-être légitime de recourir à des traitements purement symptomatiques tendant à améliorer les troubles observés au niveau de la micro-circulation. Il est possible d'imaginer que peut-être les substances "anti-sludge" pourraient s'opposer aux troubles observés dans les cryoglobulinémies.

Le "sludge", défini par KNISELY en 1942, représente une auto-agglutination des hématies, accentuation importante, peut-être, du phénomène physiologique de rouleaux-formation. Il peut se "mesurer" de façon directe par l'importance du courant granuleux veineux rétinien (dont nous avons noté la fréquence dans les cryoglobulinémies). Le "sludge" s'observe dans de nombreux états pathologiques et, pour ce qui nous intéresse, au cours des syndromes ischémiques ou vasomoteurs localisés, au cours des lipémies et de toutes les dysglobulinémies où la concentration "critique" des protides joue un rôle important.

Dans le même ordre d'idées, on peut poser l'indication thérapeutique des plasmaphérèses dont l'action, pour combattre les conséquences viscérales des dysglobulinémies, n'est pas dénuée d'intérêt.

3) Pour les amyloïdoses, il n'existe pas de thérapeutique.

L'insuffisance cardiaque est rebelle à tout traitement. Nous avons vu que corticothérapie, radiothérapie, moutardes azotées ne pouvaient que favoriser l'histogénèse de la matière amyloïde.

Les extraits thyroïdiens ont été proposés mais sont contre-indiqués en cas d'atteinte myocardique (de GRACIANSKY).

Peut-être l'utilisation d'une substance "anti-sludge" pourrait-elle, en favorisant la micro-circulation, retarder le dépôt de la substance amyloïde et reculer l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

4) Pour les xanthomatoses, le recul manque actuellement pour pouvoir postuler des règles thérapeutiques valables.

Dans les observations l'évolution semble peu modifiée par le traitement.

Au cours des xanthomes hypercholestérolémiques les substances lipotropes ont eu une action légèrement favorable sur le taux du cholestérol, mais aucune sur les xanthomes cutanés :

- accélérateurs de la dégradation du cholestérol :
  acide-triiodo-thyro-acétique (observation n° 41)
- inhibiteurs de la synthèse du cholestérol :
  acides gras insaturés (observations n° 41 et n° 46) ou
  TRIPARANOL (observation n° 44 où les premiers xanthomes sont apparus 15 jours après la mise en oeuvre de ce traitement).
- la radiothérapie locale n'a pas eu d'action.
- les autres thérapeutiques sont restées sans succès : chimiothérapie, corticothérapie, et plasmaphérèses.

Notons que dans ces xanthomes la recherche des fonctions hépatiques et thyroïdiennes a toujours été trouvée normale.

Il ne semble pas que le MELPHALAN, de même que dans l'amyloïdose, puisse avoir une action inhibitrice sur la xanthoformation. En revanche une substance "anti-sludge" pourrait peut-être la retarder, dans les cas d'hyperlipémies où il existe une élévation des lipoprotéines lourdes véhiculées par les chylomicrons. Le phénomène d'agrégation globulaire semble en rapport avec la quantité de chylomicrons (CHAZAN).

5) Sur les pyodermites phagédéniques, les antibiotiques n'ont aucune action.

- Les injections de γ-globulines n'ont pas eu le succès que l'on était en droit d'attendre dans les cas d'hypo γ globulinémies (alors que cette thérapeutique était satisfaisante dans les phagédénismes idiopathiques).

- La corticothérapie, employée seule dans les observations de COWAN et de LONG, et en association chez le malade de THIVOLET, a eu un effet spectaculaire. Si elle est contre-indiquée dans le myélome osseux multiple, en fonction de son pouvoir catabolisant, la corticothérapie semble indiquée pour cicatriser et calmer les phénomènes douloureux du phagédénime myélomateux, où elle permet peut-être de bloquer la possible exaltation immunologique.

oOo

CONCLUSIONS.

A propos d'un cas personnel et de 57 autres observations nous avons pu constater l'extrême polymorphisme des lésions cutanéo-muqueuses du myélome multiple.

Les unes, d'allure néoplasique, sont la traduction directe de la prolifération plasmocytaire ; il s'agit soit, le plus souvent, de métastases myélomateuses, soit de formes primitives de plasmocytomes cutanés assimilables à de véritables réticuloses, soit de réticuloses histologiquement de type histiocytaire associées à un myélome osseux.

Les autres sont "réactionnelles" à l'existence d'une "paraprotéine" donnée ou d'un trouble métabolique plus particulièrement précis. Si elles sont le reflet cutané, parfois révélateur de la myélomatose latente, elles peuvent être considérées comme des états paranéoplasiques propres au myélome, bien que celui-ci ne soit pas la seule étiologie en cause.

Ces diverses affections, dont la symptomatologie cutanée est très diverse, peuvent être groupées en cinq chapitres :

1) les cryoglobulines myélomateuses avec leur pathologie particulière au froid où se mèlent le plus souvent troubles vaso-moteurs et syndromes hémorragiques ; parfois la sémiologie est toute autre, indépendante de la température, et pour ces cryoglobulines, si variables d'un échantillon à l'autre mais appartenant toutes à la famille des immunoglobulines, aucune règle précise ne peut-être édictée. Il faut donner une certaine valeur à l'association, dans ces cryoprotéines, d'IgM et d'IgG globulines, reflet d'un mécanisme immunologique et peut-être de signification prémaligne.

En marge de ce chapitre, il existe des formes hémorragiques pures.

2) les amyloïdoses dont l'étiologie plasmocytaire est fréquente, sinon constante. Qu'il s'agisse de "papule dysmétabolique", de lésions d'aspect tumoral ou papillomateux atteignant de façon prédominante les régions péri-orificielles, de simples pigmentations ou de stries purpuriques, de macroglossie, d'alopécie diffuse ou d'aspects pseudo-sclérodermiformes, tous ces aspects concourent à donner une physionomie particulière et complexe au myélome amyloïde dont l'évolution est souvent écourtée et le syndrome osseux atypique.

3) les xanthomes plans, tubéreux ou éruptifs avec ou sans perturbation lipidique du sérum. Ils précèdent généralement de plusieurs années un myélome.

4) les pyodermites phagédéniques, d'évolution traînante et qui sont le reflet d'un syndrome de carence en anticorps.

5) des lésions variées enfin : prurigo, anidrose, erythema elevatum diutinum, atrophies cutanées...

Tous ces tableaux cliniques particuliers, impriment au myélome une physionomie propre pour chacun d'entre eux.

Du point de vue pathogénique, pour toutes ces affections survenant au cours d'une maladie dont l'étiologie échappe, il semble que l'on puisse de plus en plus mettre en cause un mécanisme immunologique (auto-immun).

Cependant ces dermatoses sont remarquables par leur précocité, dénonçant souvent le myélome plusieurs années avant sa constitution. Cet argument de précocité prêche en faveur du caractère chronique de la maladie.

Des signes cliniques, aussi frustes soient-ils, tels que des engelures, une papillomatose sous-unguéale ou une macroglossie, des xanthomes ou une hyperlipémie d'apparition tardive, un ulcère phagédénique ou une anidrose, doivent conduire à la recherche d'une dysglobulinémie et plus particulièrement d'un myélome débutant.

En raison des difficultés du diagnostic, il est parfois besoin de recourir, comme cela a été fait chez notre malade, à des méthodes d'acquisition très récente, dont la radio-immuno-électrophorèse, qui permettront parfois de

confirmer un diagnostic hésitant, alors que les autres examens complémentaires - et même l'immuno-électrophorèse- peuvent être contradictoires. Sur le myélogramme, dont nous connaissons les écueils, il est difficile d'affirmer les limites entre plasmocytose bénigne et maligne, et il n'est pas possible de porter un pronostic sur son seul aspect.

Notre malade, sous l'effet spectaculaire du traitement, est actuellement en état de guérison apparente ; l'incertitude de l'avenir demeure cependant, car il est impossible, en fonction des progrès thérapeutiques et de la notion actuelle de chronicité, de prévoir une évolution quelconque.

Ainsi cette pathologie cutanée du myélome, dont la fréquence n'est pas négligeable, revêt, du fait de sa précocité, du fait aussi de la diversité de son expression clinique, une importance pratique considérable.

oooOooo

Vu, le Président de Thèse :

Pr DEGOS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

REFERENCES

D'autres références peuvent être retrouvées dans les bibliographies de BLUEFARB, FAYOLLE et KINT.

ALTMAN (J.) et WINKELMANN (R.K.).

Diffuse normolipemic plane xanthome
Arch. of Dermat., 65, 632, 1962.

ALEXEIFF (G.).

Aspects actuels du problème du myélome multiple.
Transfusion. Tome VIII, Suppl. au n° 1, 1965.

AMADO (R.) et BOLGERT (M.).

Manifestations cutanées révélatrices d'une maladie de Kahler.
Bull. Soc. Derm. et Syph., 70, 367, 1963.

ANDERSEN (P.E.).

Extramedullary plasmocytomas.
Acta Radiol., 32, 365, 1949.

ANDRE (R.), DREYFUS (B.), JACOB (S.), LEY (G.).

Sur les formes hémorragiques des myélomes.
Revue d'Hémat. 7, 296, 1952.

APITZ (K.).

Die Paraproteinosen (über die Storung des Eiweiss. Stoffwechsels bei Plasmocytom).
Virchow's Archiv, 306, 631, 1940.

ARRIGHI (F.).

La dermatologie au secours de la médecine générale.
Erythéme de type hématodermique révélateur d'une maladie de Kahler.
Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph., 68, 103, 1961.

BALAZS (V.), FRULICH (M.M.), CSATI (M.).

"Rhumatoïd facter" like properties of isolated cryoglobulins. Am. J. Med. Sci., 245, 206, 1963.

BARIETY (M.), PAILLAS (J.), BARIETY (J.).

L'amyloïdose. Etude expérimentale biochimique et pathogénique. La maladie amyloïde. Masson, XXXV Congrés français de médecine, Paris 1965.

BARR (D.P.), READER (G.G.) and WHEELER (C.H.).

Cryoglobulinemia. Report of two cases with discussion of clinical manifestations, incidence and significance. Ann. Int. Med., 32, 6, 1950.

BATZENSCHLAGER (A.), Mme WEILL, BOUSSON (M.) et PORTE (A.).

Etude anatomo-pathologique de l'amylose. La maladie amyloïde. Masson. Paris 1965.

BAZEX (A.), DUPRE (A.), Mme ABRANAVEL (M.).

Plasmocytome gamma xanthomateux plan normocholestérolémique. Ann. de Derm. et Syph., 92, 139, 1965.

BAZEX (A.), SALVADOR (R.), DUPRE (A.), PARANT (M.), CHRISTOL (B.), CANTALA (M.C.).

Amyloïdose systématisée et maladie de Kahler. Eruption cutanée atypique faite de grands éléments discoïdes. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 72, 2, 1965.

BEAUMONT (J.L.), JACOTOT (B.), BEAUMONT (V.), WARNET (J.), et VILAIN (C.).

Myélome, hyperlipidémie, xanthomatose. N.R.F. Hémat. V, 507, 1965.

BEAUMONT (J.L.), JACOTOT (B.), VILAIN (C.), et BEAUMONT (V.).

Myélome, hyperlipidémie et xanthomatose. III. Un syndrome dû à la présence d'un auto-anticorps anti-β-lipoprotéine. N.R.F. Hémat., Vol. V., n°5, 787, 1965.

BERNARD (J.), INCEMAN (S.), ZARA (M.), et CHRISTOL (D.).

La dysglobulinémie maligne hémorragipare. Revue d'Hémat., 7, 264, 1952.

BERNARD (J.), SELIGMANN (M.).

Myélomes et dysglobulinémies. Revue du Praticien., IX, 116, 1717, 1959.

BESSIS (M.).

Contribution à l'étude cytologique des réticulo-sarcomes.
Le Sang., 17, 7, 1946.

BESSIS (M.), SCEBAT (L.),

Etude des cellules de la série plasmocytaire. Etude cytologique du myélome.
Revue Hémat., I, 447, 1946.

BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.), et BINET (J.L.).

Etude au microscope électronique des cellules rencontrées dans les dysprotéinémies.
Annales de Biol. Clin., 21, 99, 1963.

BEST.

Périartérites Nodosa and multiple myeloma.
Ann. Intern. Med., 34, 1472, 1951.

BETT (D.).

Trisymptôme de GOUGEROT avec cryoglobulinémie.
Proc. of the Roy. Soc. of Med., 51, n° 2, 324, 1958.

BIANCHI (V.), GIAMPALMO (A.) et MARMONT (A.).

Contributo alla conoscenza della gelificazione plasmatica a frigore e della plasmocitose aleucemica con emogelificazione.
Minerva Med. (Torino) Suppl. II, n° du 28-7-1949, p. 101.

BINET (J.L.).

Apports de la microscopie électronique à l'hématologie.
La rev. du Prat., 13, 31 bis, 24, 1963.

BISERTE (G.).

Les cryoglobulinémies.
Ann. Biol. Clinique, 19, 265, 1961.

BISERTE (G.), HAVEZ (R.), DAUTREVAUX (M.), LEROY (N.), et VALDIGUIE (P.).

Techniques chimiques d'étude des protéines sériques anormales.
Les Dysprotéinémies., 1963. L'Expansion.

BLADES (A.M.).

Cryoglobulinémia in multiple myelomatosis.
British. Med. Journal, 1, 169, 1951.

BLOCH (B.).

Sur une dermatose non encore décrite au cours de l'albumosurie de Bence-Jones.
Arch. für Dermat. und Syph., 99, 9, 1910.

BLUEFARB (S.M.).

Cutaneous Manifestations of Multiple Myeloma.
Arch. of Dermat., 72, 506, 1955.

BLUEFARB (S.), WALLK (S.), GECHT (M.L.).

Primary systematized amyloidosis associated with multiple myeloma.
Arch. of Dermat., 75, 889, 1957.

BOHROD (M.G.).

Plasmocytosis and cryoglobulinemia in cancer.
J. Amer. Med. Ass., 164, 18, 1957.

BORRIE (P.F.).

Normocholesterolaemic Xanthomatosis.
Proceedings of the Roy. Soc. of Med., 51, n°2, 324, MAI 1958.

BOUREL (M.), LENOIR (P.), SIMON (M.).

Diagnostic biologique des amyloses.
La maladie amyloïde. Masson. XXXV Cong. f. Med., Paris 1965.

BOURGEOIS (L.).

L'amyloïdose cutanée.
Thèse. Lyon, 1949.

BOUSSER (J.), CHRISTOL (D.), ZITTOUN (R.).

Purpura hyperglobulinémique de Waldenström et syndrome de Sjögren-Gougerot. Deux nouveaux cas.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 37, 2531, 1961.

BOUSSER (J.), et VERNANT (T.).

Les maladies de Kahler sans manifestation osseuse clinique.
Le Sang, 21, 28, 1950.

BRASS (K.).

Die Eiweisstoffwechselstorungen des Plasmocytomzellen.
Frankf. Zsch. Path., 57, 481, 1943.

BRAUMAN (J.), DURET (R.), BRAY (G.) et Coll.

Myélome à cryoglobuline spontanément cristallisable.
Acta Clinica Belgica, II, 518, 1956.

BRAUMAN (J.), GREGOIRE (Fr.), LAMBERT (P.P.), KLEYNJENS (Fr.), et DANIS (P.).

Un cas de myélome à cryoglobuline. Etude critique, chimique et physiologique.
Acta Clin. Belg., 8, 333, 1953.

BRUN (F.), RACOUCHOT (J.), HEWITT (J.).

Cryoglobulinémie dans un cas de capillarite avec purpura nécrotique.
Bull. Soc. F. Derm. et Syphi., 69, 160, 1962.

BRUNSTING (L.A.) et MAC DONALD (I.D.).

Primary systematic amyloïdosis with macroglossia : a syndrom related to B.J. proteinuria and myeloma.
J. Invest. Dermat., 8, 145, 1947.

BUISSON (J.).

Contribution à l'individualisation du syndrome Beta-2-A-myélome xanthomateux.
Thèse, Marseille, 1960.

BURNSTEIN (M.) et FINE (J.M.).

Sur le taux des β lipoprotéines des myélomes et la macroglobulinémie de Waldenstrôm.
Rev. Hémat., 14, 380, 1959.

BURTIN (P.), et GRABAR (P.).

Données actuelles sur les immunoglobulines.
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol., 9, 483, 1964.

CAIRNS.

Amyloïdosis. A tissue proteinosis.
Trans. St. John's Hospital Derm. Soc., 48, 2, 145, 1962.

CALDWELL (I.).

Extramedullary Plasmocytomata. Case for diagnosis.
Proc. Roy. Soc. Med., 55, 319, 1962.

CALKINS (E.), COHEN (A.S.), and LARSEN (B.).

Amyloïdosis primary. Clinical, chemical and experimental observations.
Ann. New-York Acad. Sc, 86, 1033, 1960.

CAMPBELL (R.T.).

Multiple myelomatosis plasmocytoma type first diagnosed in 1963 showing an anusual distribution culminating in cutaneous and muscular deposits.
Proc. Roy. Soc. Med. 44, 408, 1951.

CANIZARES (O.).

Bullous dermatosis associated with hyperglobulinemia, proteinemia, and plasmocytosis.
Arch. of Derm., 65, 241, 1952.

CARPERA (J.L.).

Myelomatose multiple (Archivos Argentinos, 1959).
Rapporté par SOLENTE (G.) : Ann. Derm. et Syph., 688, 1961.

CANIVET (J.), et BENICHOU (G.).

Pathogénie de l'amylose.
Rev. Prat. 9, 12, 1315, 1959.

CAZAL (P.), MIROUZE (J.), IZARN (P.), Mme ROBINET (M.) et JAFFIOL (Cl.).

Les protéines myélomateuses sériques principales formes immuno-chimiques.
Path. et Biol. X, 11-12, 933, 1962.

CHARMOT (G.) et ANDRE (L.).

Les cryoglobulinémies.
Rev. Fr. D'Et. Clin. et Biol., 4, 1060, 1959.

CHATARD (H.), FAYOLLE (J.).

Un cas de cryoglobulinémie.
Lyon Medical, 93, 1183, 1961.

CHAZAN (B.I.).

Agrégation intravasculaire des globules rouges et les nombres de chylomicrons dans diverses maladies.
Harefuah, 64, 297, 1963.

CHRISTOL (D.), ALIZON (M.).

Maladie de Kahler et macroglobulinémie de Waldenström.
Cahiers du Coll. de Méd., 4, 14, 831, 1963.

COHEN (L.), BLAISDELL (R.K.), ORMISTE (V.) et DJORDKEVITCH (J.).

Xanthomatosis, familial hyperlipidemia and myelomatosis.
Council on Ath. Circulation, 30, Suppl. III, 5, 1964.

COLOMB (D.) et CREYSSEL (R.).

Etude électrophorétique d'une globuline sérique anormal dans la mucinose papuleuse du type scléro-myxoedéme d'Arndt-Gottron.
Ann. Derm. et Syph., 92, 499, 1965.

COONS (A.M.), LEDUC (E.H.) and CONNOLLY (J.M.).

Studies on antibody production. I. A method for histochemical demonstration of specific antibody and its application to the study of the hyperimmune rabbit.
J. Exp. Med., 102, 49, 1955.

COPPO (M.), BARATTA (P.F.) et BARIOLA (C.).

Macroglossie et papillomatose diffuse dysprotidémique par plasmocytose.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 67, 859, 1951.

COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (Mme).

Maladie de Kahler atypique avec manifestations glosso-digito-palpébrales.
Sem. Hôp. Paris, 33, 1257, 1957.

COSTE (F.), DELBARRE (F.), TISSIER (M.), et SORS (G.).

Un cas de cryptoleucose à plasmocytes avec altérations osseuses et diffusion très importante du processus plasmocytaire. Leurs rapports entre myélome multiple et leucose à plasmocytes.
Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 64, 359, 1948.

COWAN (M.A.).

Ulcération for the skin in mulpiple myeloma.
Brit. J. Derm. 73, 415, 1961.

CREYSSEL (R.), FINE (J.M.), GROULADE (J.), MOREL (P.).

Etude biochimique de 12 cas de cryoglobulinémie.
Lyon Med. 91, 939, 1959.

CROIZAT (P.), CREYSSEL (R.), REVOL (L.), ARNAUD, ROYER, TAINE, MOULIN.

A propos de 7 observations de cryoglobulinémie.
Lyon Médical, 31, 155, 1959.

CUGGUDA (E.).

Plasmocitoma con cryoglobulinemia et trombosi arteriose et venose multiple.
Minerva Med. 43, 205, 1952.

DANIS (P.), BRAUMAN (J.), et COPPEZ (P.).

Les lésions du fond d'oeil au cours de certaines hyperprotéinémies.
Acta Opht., 33, 33, 1955.

DAVID-CHAUSSE (J.).

L'amyloïdose systématisée primitive.
Thèse Bordeaux, 1951.

DEBRAY-SACHS (M.).

Les protéines sériques dans la maladie de Kahler.
Les dysprotéinémies. 1963. L'Expansion.

DECHAUME (M.), GRELLET (M.), PAYEN (J.), CAYRON (R.), BONNEAU (M.), SCHEFFER (P.).

Tumeur maxillaire première lésion évidente d'un myélome multiple.
Rev. Stom., 63, 211, 1962.

DEGOS (R.).

Dermatologie.
Collect. Méd. Chirurgic. Flammarion. Paris.

DEGOS (R.).

Amyloïdose cutanée.
Gaz. Hôp. 129e année, n° 9, 327, 1957.

DEGOS (R.), DELORT (J.), et HEWITT (J.).

Amyloïdose cutanée.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 58, 534, 1951.

DEGOS (R.), GARNIER (G.), OSSIPOVSKI (B.), BOUTET (R.), PERNOT (J.M.).

Amyloïdose systématisée linguale associée à un myélome des os.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 62, 291, 1955.

DEGOS (R.).

Amyloïdose systématisée (association à un myélome multiple des os).
Ann. Derm. et Syph., 83, 361, 1956.

DEGOS (R.), GARNIER (G.), DELORT (J.), CIVATTE (J.), AUZEPY (Ph.).

Amyloïdose systématisée avec plasmocytome médullaire. Myosite amyloïde.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 65, 240, 1958.

DEGOS (R.), TOURAINE (R.), CIVATTE (J.), REY (M.).

Amyloïdose systématisée (type Lubbarsch-Pick) révélée par des stries purpuriques.
Bull. Soc. Fr. Derm., 68, 563, 1961.

DELBARRE (F.).

Le myélome multiple ou maladie de Kahler.
Thèse. Paris 1951.

DEMULDER (R.).

Dysprotéinémie maligne hémorragipare et cryoglobulinémie.
Acta Clinica Belgica, 11, 555, 1956.

DENKO (C.W.), BERGENSTAL (D.M.).

The Sicca Syndrome. (Sjogren's syndrome).
Arch. Int. Med., 105, 849, 1960.

DEUTSCH (H.F.) et MORTON (J.I.).

Dissociation of human serum macroglobulin.
Science, 125, 600, 1957.

DREYFUS (G.), ZARA (M.), et SAVOIE (J.C.).

Myélome avec cryoglobulinémie sans altération radiologique.
Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 65, 812, 1949.

DRIESSENS (J.), BOULANGER (R.), SWYNGEDAUW (J.), LEMAITRE (L.), BASTIEN (P.), et HERBAULT (J.).

Myélome multiple avec éléments de la série leucémique.
Ech. Méd. du Nord, 16, 25, 1946.

DUGOIS (P.), CHATARD (H.), HOLLARD (D.).

Amyloïdose cutanéo-muqueuse et myélome.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 69, 145, 1962.

DUGOIS (P.), HOLLARD (D.), et AMBLARD.

Lupus érythémateux associé à une plasmocytose maligne.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 70, 79, 1963.

DUGOIS (P.), HOLLARD (D.), DOUDERC.

A propos d'un cas d'amyloïdose associée à un myélome. Données de la moelle osseuse.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 70, 160, 1963.

DUPERRAT (B.).

Précis de dermatologie.
Masson et Cie, Paris, 1959.

DUPERRAT (B.), CHASSIGNEUX (J.), SALCZER (R.).

Végétations cornées sous unguéales révélatrices d'un myélome plasmocytaire multiple.
Bull. Soc. Fr. Derm., 62, 474, 1955.

DUPERAT (B.), et IZARD.

Cryoglobulinémie essentielle.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 63, 456, 1956.

DUPERRAT (B.).

Manifestations cutanées de la cryoglobulinémie.
Arch. Belges. Derm. Syph., 13, 310, 1957.

DUPERRAT (B.), PUISSANT (A.), MASCARO (I.M.), KUFFER (R.).

Plasmocytome gingival diffus.
Soc. Derm. et Syph., 68, 17, 1961.

DUPERRAT (B.), RAPPAPORT.

"Erythema elevatum diutinum" associé à un myélome plasmocytaire diffus.
Bull. Soc. Fr. Derm., 69, 6, 1962.

DUPERRAT (B.), GOGUEL (A.), GALY (C.).

Phagédénime cutané faisant découvrir une dysglobulinémie latente.
Bull. Soc. Fr. Derm. 69, 11, 1962.

DUSTIN (J.P.), LIONIS (J.).

A propos d'une cryoglobuline.
Exp. Med. and Surgery, 12, 192, 1954.

DUVERNE (J.), BRISSARD, VOLLE (H.), DEMILLY.

Zona sensitivo-moteur du membre inférieur, révélateur d'une macroglobulinémie de Waldenström.
Bull. Soc. Fr. Derm., 71, 367, 1964.

DUVERNE (J.), PRUNIERAS (M.), BONNAYME (R.), VOLLE (H.).

Plasmocytome cutané malin à tumeur unique.
Minerva Dermatologica, 34, n°3, 196, 1959.

DUVOIR (M.), POLLET (L.), LAYANI (F.), DECHAUME (M.), et GAULTIER.

Myélomes multiples avec tumeurs cutanées.
Rapporté par DE GRACIANSKY (P.) et PARAF (A.). Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 29 Avril 1938, 687, 4 fig.

ELLIS (F.A.).

The cutaneous manifestation of cryoglobulinemia.
Arch. of Derm., 89, 690, 1964.

ESSER (H.).

Uber Seltene Befunde beim Plasmocytom (Beitrag zur Purpura hyperglobulinaemica).
Ztschr. Klin. Med., 146, 535, 1950.

EYGONNET (J.P.).

Les anticoagulants dans la maladie de Kahler.
Thèse Méd. Lyon 1960.

FABRE (S.).

Maladie de Kahler.
Presse Médicale, 18, 1063, 1964.

FAGRAEUS (A.).

Antibody production in relation to the development of plasma cells.
Acta Med. Scand. Suppl. 204, 1948.

FAUCERON.

Les zonas des cancéreux.
Thèse, Paris 1950.

FAUVERT (R.).

Conception d'ensemble des dysprotéinémies. Valeur d'orientation des signes cliniques et biologiques usuels.
Ann. Biol. Clin., 20, 10-12, 829, 1962.

FAYOLLE (J.).

Les Plasmocytoses malignes dermotropes.
Thèse Med., Lyon 1957.

FAYOLLE (J.).

Les expressions cutanées de la maladie maligne à plasmocytes, ou les plasmocytoses malignes dermotropes.
Ann. Derm. Syph. 90, 47, 1963.

FEIWEL (M.).

Purpura dysglobulinaemica.
Trans. St. John Hosp. Derm. Soc., 48, 138, 1962.

FELDAKER (M.), PERRY (H.O.), et HANLON (D.).

Dermatologic manifestations associeted with cryoglobulinemia.
Arch. of Derm. Syph., 73, 325, 1950.

FINE (J.M.), DORMONT (J.), et Coll.

Etude sur la nature d'une pyroglobuline sérique observée au cours du myélome.
Rev. Fr. d'Et. Clin. et Biol., 6, n° 9, 864, 1961.

FIRKIN (B.G.).

Essential cryoglobulinemia.
Am. J. Med., 24, 974, 1958.

FISCHER (B.), SCHAER (C.R.), MESSINGER (S.).

The occurence of pyroglobulins in unsuspected myeloma.
Am. J. of Clin. Path., 40, n° 3, 1963.

FLEMBERG (T.), d'après POLI (E.).

Niagra Fall med. patologiskt förändrad blodäggvita.
Nord. Med., 37, 330, 1948.

FOLEY (J.F.), MARKLE (K.), WATSON (C.J.).

Anticoagulant therapy of cryoglobulinemic ulcers in case of Sjogren's syndrom.
J.A.M.A., 176, 149, 1961.

FRAME (B.), PACHTER (M.R.) and NIXON (R.K.).

Myelomatosis with xanthomatosis.
Am. Intern. Med., 54, 134, 1961.

FRUHLING (L.), KEMPF (J.), et PORTE (A.).

Structure et formation de la substance amyloïde dans l'amylose expérimentale de la souris. Etude au microscope électronique.
C. R. Acad. Sc. Paris, 250, 1385, 1960.

FRUHLING (L.), KEMPF (J.), CHALDI (A.).

Les amyloïdoses dans les affections malignes à plasmocytes : les paramyloïdoses.
Ann. Anat. Path., 7, 87, 1962.

GATE (J.), MOREL (P.), COUDERT (J.), et VAYRE (J.).

Réticulo-plasmocyto-sarcome cutané avec métastase médullaire.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 62, 170, 1955.

GLAUS (A.).

Uber multiples Myelozytom.
Virchow's Arch., 223, 301, 1917.

GOLD (St.).

Discoïd Lupus Erythematosus with cryoglobulinaemia.
Proc. of the Roy. Soc. of Med., 49, 1053, 1956.

GOLTZ (R.W.).

Systematised amyloidosis.
Medecine, 31, 381, 1952.

GOUGEROT (H.), BLUM (T.), GRUPPER (C.), ALLEZ et IZARD.

L'Homme orange.
Bull. Soc. Fr. Derm., 39, 39, 1951.

GRABAR (P.), BURTIN (P.), et Coll.

Analyse immuno-électrophorétique. Ses applications aux liquides biologiques humains.
I vol. Masson et Cie éditeurs, Paris, 1960.

GRABAR (P.), WILLIAMS (C.A.).

Méthodes permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochiques d'un mélange de protéines.
Application au sérum sanguin.
Biochimica et biophysica Acta, Vol 10, 193, 1953.

De GRACIANSKY (P.) et BOULLE (S.).

Atlas de Dermatologie.
Maloine éditeur. Paris.

De GRACIANSKY (P.) et PARAF (A.).

Les Hématodermies.
1 Vol., Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1948.

De GRACIANSKY (P.).

L'Amyloïdose systématisée primitive.
Minerva Dermat., 34, 167, 1959.

GUASCH (J.).

Plasmocytome.
Encyclo. Méd. Chir., 100, 130, 23, K 10.

Di GUGLIELMO.

I Plasmocitomi.
Abruzzini, éditeur, Roma, 1955.

HANSEN (P.F.), and FABER (M.).

Raynaud's syndrome originating from reversible precipitation of Protein.
Acta Med. Scand., 129, 81, 1947.

HARMEL - TOURNEUR, GOUGEON, BOY, et KALIS.

Cryoglobulinémie essentielle.
Bull. Soc. Fr. Derm., 69, 517, 1962.

HARVIER (P.), TURIAF (J.), et DELBARRE (F.).

Purpura hémorragique, syndrome de Raynaud et cryoprotéinémie.
Presse Méd., 61, 1549, 1953.

HEINDENSTROM (N.), et TOTTIE (M.).

Modifications cutanées et articulaires dans la myélomatose multiple.
Acta Derm. Vénéro., 24, 192, 1943.

HELLWIG (C.A.).

Extramedullary Plasma Cell Tumors as observed in various Localisations.
Arch. Path., 36, 95, 1943.

HENSTELL (H.H.) et FREINSTEIN (M.).

New Theory of Interference in clotting Mechanism by abnormal Plasma Proteins.
Science, 123, 3208, 1956.

HEREMANS (J.).

Les globulines sériques du système Y, leur matière et leur pathologie.
Masson et Cie, Editeurs, Paris, 1960.

HERMIER-ABGRALL (Cl.).

La pyodermite phagédénique dysglobulinémique.
Thèse Méd. Lyon, 1965.

HILL (R.M.), DUNLOP (S.G.) et MULLIGAN (R.M.).

A cryoglobulin Present in High Concentration in the Plasma of Multiple Myeloma.
J. Lab. et Clin. Med., 34, 1057, 1949.

HOCHWALD (G.M.), THORBECKE (G.J.) et ASOFSKY (R.).

Sites of formation of a component of C'_3.I. A new technique for the demonstration of the synthesis of individual serum proteins by tissues in vitro.
J. Exp. Med., 114, 459, 1961.

HOLMBERG (C.G.), et GRONWALD (M.).

Ein neues Kristallinische Seringlobulin.
Zeitschr. Physiol. Chem. 273, 199, 1942.

HURIEZ (C.), DESMONS (F.), BENOIT (P.) et PELCE (P.H.).

Amyloïdose linguale révélatrice d'une maladie de Kahler cliniquement latente.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 63, 24, 1956.

HURIEZ (C.), DESMONS (F.), LE JOUBIOUX (E.), AGACHE (P.).

Amyloïdose systématisée primitive avec localisations de l'amylose secondaire. Aspect clinique de pachydermie verticellée.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 68, 466, 1961.

HUTCHISON (J.H.), and HOWELL (R.A.).

Cryoglobulinemia. Report of a case associated with gangrene of the digits.
Ann. Int. Med., 39, 350, 1953.

JACOTOT (B.), NGUYEN TRONG (T.), BEAUMONT (J.L.).

Myélome, hyperlipidémie et xanthomatose. II. Recherches complémentaires sur l'association entre la paraprotéine et les lipoprotéimes légères.
N.R.F. Hémt., Vol 5, n° 5, 777, 1965.

JAFFIOL (C.) et Mme ROBINET (M.).

Documents originaux sur l'origine des protéines myélomateuses.
Path. et Biol., X, 11-12, 971, 1962.

JORGENSEN (K.S.).

Dermatomyositis-like case of plasmocytoma with enormous hyaline deposits.
Acta Path. Micro. Scand., 21, 896, 1944.

JOULIA (P.), LE COULANT (P.), TEXIER (L.), DAVID-CHAUSSE (J.).

Un cas d'amyloïdose primaire systématisée avec macroglossie, myélomes multiples des os et protéinurie de B.J.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 58, 245, 1951.

KAYDEN (M.J.), FRANKLIN (E.C.), et ROSENBERG (B.).

Interaction of myeloma gamma globulin with humain beta lipoprotein.
Circulation, 26, 659, 1962.

KEMPF (J.E.).

La secrétion des immunoglobulines sériques par le plasmocyte. Synthèse et structure des immunoglobulines sériques par le plasmocyte. Les dysprotéinoses d'origine plasmocytaire. Thèse Med. Strasbourg, 1961.

Mac KENZIE (A.W.).

Plane xanthoma hypercholesterolemia and myelomatosis. Proc. Roy. Soc. Med., 57, 889, 1964.

KIELTS.

Amyloïdosis of the buccal mucosa as a diagnostic precursor in multiple myeloma. Report of a case. Tr. J. Amer. Dent. Ass., 69, 701, 1964.

KIN (S.S.).

Mycosis fongoïde avec maladie de Kahler. Arch. Für Japon. Chir. 16, 79, 1939.

KINGERY (F.A.J.), MONTES (L.F.).

A non-acantholytic bullous dermatosis associated with multiple myeloma. Arch. of Derm., 78, 293, 1958.

KINT (A.).

Les manifestations cutanées de la maladie de Kahler. Arch. Belges de Derm. et Syph., 17, 148, 1961.

KNISELY (M.H.), and BLOCH (E.H.).

Microscopic observations of intravascular agglutination of red cells and consequent sludging of the blood in humain diseases.

Anat. Record., 82, 426, 1942.

KREIBICH (K.).

Plasmomyélome de la peau. Fol. Haemat., 18, 94, 1914.

KILE (R.A.), and BAYRD (E.D.).

Primary systemic amyloïdosis and myeloma. Arch. of Int. Med., 107, 344, 1961.

LEACH (W.B.) et Coll.

Primary systemic amyloïdosis presenting as scleroderma. Canad. Med. Ass. J., 83, 6, 263, 1960.

LEBON (J.), MESSERSCHMIT (J.), AMOUYAL (J.).

Manifestations cliniques initiales du myélome multiple.
Presse Méd., 64, 25, 587, 1956.

LE COULANT (P.), LEURET (J.Ph.), TEXIER (L.), KERMAREC (J.), MALEVILLE (J.) et AUBERTIN (J.).

Un cas d'amyloïdose systématisée avec infiltration plasmocytaire et épithélioma secondaire du foie.
Presse Méd., 21, 820, 1960.

LE COULANT (P.), DAVID-CHAUSSE (J.), TEXIER (L.).

L'amyloïdose systématisée primitive.
Sem. Hôp. Paris, 29, 176, 1953.

LE COULANT (P.), TEXIER (J.), MALLEVILLE (J.), FAURET (J.).

Maladie amyloïde et cancer.
Path. et Biol., 9, 1587, 1961.

LEINBROCK (A.).

Le plasmocytome et ses manifestations cutanées pathologiques.
Der Hautarzt, 9, 249, 1958.

LENNARD-JONES (J.E.).

Myelomatosis with lipaemia and xanthomatosis.
Brit. Med. J., 1, 781, 1960.

LERNER (A.B.) et WATSON (C.J.).

Studies of cryoglobulins. I. Insual Purpura associated with presence of high concentration of cryoglobulin.
Amer. J. Med. Sc., 214, 410, 1947.

LEVIN (W.C.), ABOUMRAD (M.M.), RITZMANN (S.E.), et BRANTLY (C.).

Type I Myeloma and xanthomatosis.
Arch. Intern. Med., 114, 688, 1964.

LEWIS (M.M.), HENSCHEL (J.), and FRUMESS (G.M.).

Extramedullary Plasmocytoma.
Arch. of Derm., 63, 474, 1951.

LEWIS (L.A.), et PAGE (I.M.).

An unusual serum lipoprotein globulin complex in a patient with hyperlipemia.
Am. J. Med., 38, 286, 1965.

LEY (G.).

Contribution à l'étude des formes hémorragiques des myélomes et leur relation avec les modifications protidiques.
Thèse. Paris. 1952.

LIENHARD (G.).

Contribution à l'étude des rapports de l'amylose et des plasmocytoses malignes.
Thèse. Paris. 1963.

LIEVRE (J.A.), CAMUS (J.P.), LEVY (R.), BADIN (J.), BESSIS (M.), TESSIER (F.).

Myélome à globuline cristallisable. Etude physico-chimique et microscopie électronique.
N.R.F. Hémat., Vol. 1, n° 1, 23, 1961.

LIGHTSTONE (A.S.) and COHEN (H.J.).

Plasmocytic mucosal infiltrates in multiple myeloma.
Arch. of Derm., 82, 921, 1960.

LIPMAN (I.J.).

Pyroglobulinemia : an unusual presenting sign, in mutiple myeloma.
The J. of the Amer. Med. Ass., J.A.M.A., 188, 1002, 1964.

LONG (P.I.), CHISU (T.), UESU.

Pyoderma gangrenosum.
J.A.M.A., 187, 336, 1964.

LUCKEY (E.H.), RUSS (E.), BARR (D.).

Influence of a cryoglobulin on the suspension stability and sedimentation rate of erythrocytes.
J. of Labo. and Clin. Med., 37, 253, 1951.

MAC CARTHY (J.), OSSERMAN (G.), LUMBARDO (P.C.), et TAKATSUKI (K.).

An abnormal serum globulin in lichen myxoedematous.
Arch. of Dermat., 89, 446, 1964.

MACKAY (Ian R.), ERIKSEN (N.), MOTULSKY (A.), et VOLWILER (W.).

Cryo et macroglobulinemia. Electrophoretic, Ultracentrifugal and clinical studies.
The Am. J. of Med., Vol. XX, 564, 1956.

MAGNUS-LEVY (A.).

Bence-Jones Eiweiss und Amyloïd.
ZTSCHR. f ; Klin. Med., 116, 510, 1931.

MAGNUS-LEVY (A.).

Multiple Myelome. Euglobulinämie. Zur Klinik und pathologie Amyloïdosis.
ZTSCHR. f. Klin. Med., 126, 62, 1934.

MAGNUS-LEVY (A.).

Amyloïdosis in multiple myeloma : progress noted in 50 years of personal observations.
J. Mt. Sinaï Hosp., 19, 18, 1952.

MALLARME (J.), et AUZEPY (Ph.).

Etude cytologique des dysprotéinémies au microscope optique.
Les Dysprotéinémies., 1963, L'expansion.

MALLARME (J.), FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), et ORCEL (L.).

Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler.
Rev. Prat. 9, 1721, 1959.

MANDEMA (E.), VAN DER SCHAAF (P.C.), HUISMAN (T.H.J.).

Investigations on the amino acid composition of a macroglobulin and a cryoglobulin.
The J. of Lab. and Clin. Med., 45, 261, 1955.

MARCHAL (G.), MAHOUDEAU (D.), DUHAMEL (G.), DANN (S.).

Myélome solitaire et cryptoleucose à plasmocytes. Transformation en réticulo-sarcome.
Presse Méd., 31, 662, 1954.

MARCHAL (G.), et MALLET (L.).

Conception sur les myélomes multiples des os.
Le Sang. 21, n°1, 1950.

MARCUSSEN (P.V.).

L'hypogammaglobulinémie dans le pyoderma gangrenosum.
J. Invest. Derm., 24, 275, 1955.

MARSCHALL (R.J.), et MALLONE (R.G.S.).

Cryoglobulinemia with cerebral purpura.
Brit. Med. J., 2, 279, 1954.

MARTEN (R.H.).

Xanthomatosis and myelomatosis.
Proc. Roy. Soc. of Med., 55, 318, 1962.

MARTIN (W.J.), MATHIESON (D.R.), EIGLER (J.).

Pyroglobulinemia.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 34, 95, 1959.

MERSELIS (J.G.), KAYE (D.).

Disseminated Herpes Zoster. 17 cases.
Arch. Int. Med., 113, 679, 1964.

MICHALOWSKI (R.), et TORUN (B.).

Angéites papulo nécrotiques disseminées de la peau et la cryoglobulinémie.
La Sem. des Hôp., 40, 1107, 1964.

MISCHENKO (A.S.).

Cryoglobulinémie au cours du myélome.
Terapevtitcheski Arkhiv, 35, n° 10, 85, 1963.

MOISE (R.), ASCH (L.), FRANCK (R.), GILLET (B.).

Amyloïdose buccale et myélomatose plasmocytaire diffuse.
La Semaine des Hôpitaux Paris., 59, 2907, 1963.

MOREL (M.).

Contribution à l'étude du plasmocytome solitaire des os.
Thèse Med. Paris. 1957.

MULLER (W.).

Generalisierte plane Xanthomatosis bei Paraproteinämie.
Dermat. Wochen, 146, 89, 1962.

NELSON (M.G.) et NEILL (D.W.).

Diffuse myelomatosis and massive cryoglobulinemia.
Irisch J. Med. Sc., 6, 271, 1955.

NEUFELD (A.M.), MORTON (H.S.) and HALPENNY (G.W.).

Myelomatosis with xanthomatosis multiforme.
Canad. Med. Ass. J., 91, 374, 1964.

NEWNS (G.R.), and EDWARDS (J.L.).

Plasma cell myelomatosis with larg renal metastasis and widespread renal tubular obstruction.
J. Path. and Bact., 56, 259, 1944.

NICHOLS (A.G.).

Canad. Med. Ass. J., 17, 301, 1927.
D'après DE GRACIANSKY et PARAF.

NICOLAU (S.G.) et BADANOIU (A.).

Contribution à l'étude des syndromes cutanés cryoallergiques.
Discussion concernant le rôle pathogène des cryoglobulines.
Presse Méd., 70, 1680, 1962.

OLMER (J.), MONGIN (M.).

Les amyloïdoses primitives.
Rev. Prat., 1293, 1959.

OLMER (J.), MONGIN (M.), CASANOVA (P.), GABRIEL (B.).

L'amyloïdose primitive.
La Maladie Amyloïde. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1965.
XXXV Cong. Fr. Med.

OLMER (J.), MONGIN (M.), MURATIRE (R.), et DENIZET (D.).

Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies.
Masson et Cie. Editeurs. Paris. 1961.

OSSERMAN (E.F.).

Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects.
New England J. Med., 261, 952, 1959.

OSSERMAN (E.F.), TAKATSUKI (K.), TALAL (N.).

Pathogenis of Amyloïdosis.
Seminars in hematology. 1, 1, 1964.

PALITZ (L.L.), and PECK (S.).

Amyloïdosis cutis : macular variant.
Arch. Derm. and Syph., 65, 451, 1952.

PEETOM (F.), VAN LOGHEM-LANGEREIS (E.).

IgM - IgG Cryoglobulinaemia. An auto-immune Phenomenon.
Vox Sanguinis, 10, 281, 1965.

PELEGRIN (J.S.).

A propos d'un cas de cryoglobuline révélatrice d'une crypto-leucose à plasmocytes.
Thèse. Strabourg. 1962.

PERLOFF (J.K.).

Some unusual cutaneous, cardiac and gastrointestinal manifestations of systematized amyloïdosis, associated with multiple myeloma.
J. Mount Sinaï Hosp., 21, 195, 1954.

PERRY (H.O.), MONTGOMERY (H.), STICKNEY (J.M.).

Further observations on lichen myxoedematous.
Ann. of Internal Med., 53, 955, 1960.

DE PETRIS (S.), and KARLSBAD (G.).

Localization of antibodies by electron microscopy in developing antibody producing cells.
The Journal of Cell Bio., Vol 26, n° 3, 759, 1965.

DE PETRIS (S.), KARLSBAD (G.), and PERNIS (B.).

Localization of antibodies in plasma cells by electron microscopy.
The Jour. of Exp. Med., Vol 117, n° 5, 849, 1963.

PIMENTA DE MELLO (R.), BALLINI (I.).

Plasmocytoma.
O. Hosp., Vol 57, 909, 1960, rapporté par SOLENTE (G.).
Ann. Derm. et Syph., 88, 687, 1961.

PODIVINSKY (R.), WIEDERMANN (B.), SEROVA (Z.), VALACH (V.).

On the problems of cryoglobulinemia.
Acta. Univ. Palackianae Olomucensis., 29, 145, 1962.

POLONOVSKI (M.) et DELBARRE (F.).

Etude biologique de cryoprotéinémie myélomateuse.
Sem. Hôp. Paris, 30, 259, 1954.

POLONOVSKI (J.), DOUSTE-BLAZY (L.) et VALDIGUIE (P.).

Lipides plasmatiques dans les dysprotéinémies.
Ann. Biol. Clin., 10, 925, 1963.

RAIK (A.).

Contribution à l'étude de la cryoglobulinémie.
Thèse Med. Paris 1957.

RAISER (J.).

Myélomatose et amylose.
Thèse Med. Strasbourg. 1955.

RIFKIND (R.A.), OSSERMAN (E.F.), HSU (K.C.), and MORGAN (C.).

The intracellular distribution in a mouse plasma cell tumor as revealed by fluorescence and electron microscopy.
T. Exp. Med., 116, 423, 1962.

RITZMANN (S.E.) and LEVIN (W.C.).

Cryopathies : A review.
Arch. of Int. Med., 107, 754, 1961.

ROCKL (H.), KNEDEL (M.), SCHROPL (F.).

A propos de la révélation d'une paraprotéinémie par une pyodermite ulcéreuse serpigineuse (pyoderma gangrenosum. Dermatite ulcéreuse).
Haut., 15, 4; 165, 1964.

ROGERS (W.R.) and WELCH (J.P.).

Purpura hyperglobulinaemic Terminating in Multiple Myeloma.
Arch. Int. Med., 100, 478, 1957.

RORVIK (K.).

Cryoglobulinemia : A survey and a case report.
Acta Med. Scandinav., 137, 390, 1950.

ROSTENBERG (A.).

Le phénomène de Schwartzmann : revue sous l'angle d'applications dermatologiques possibles.
Brit. J. Derm., 65, 339, 1953.

SAVIN (R.C.).

Hyperglobulinemic Purpura Terminating in Myeloma, Hyperlipemia, and xanthomatosis.
Arch. of Derm., 92, 6, 679, 1965.

SCHEINKER (I.).

Myelom und Nervensystem.
Deuts. ZSCHR. für Nervenhei Kunde., 147, 247, 1938.

SCHNACK et Coll.

Ein Fall von diffuser generalisierter Sklerodermie und Plasmosytom.
Wein. Klin. Wschr., 66, 862, 1954.

SELIGMANN (M.).

Comment peut-on traiter le myélome multiple et les autres dysprotéinémies malignes.
Presse Méd., 73, 193, 1965.

SELIGMANN (M.), DANON (F.), et HUREZ (D.).

Méthodes immunologiques de détection des "paraprotéines" sériques humaines.
Ann. Biol. Clin., 21, 67, 1963.

SERRE (H.), JAFFIOL (C.).

Les anomalies protéiques dans le myélome multiple. Les formes biologiques atypiques et l'origine des protéines myélomateuses.
Presse Méd., 66, 2044, 1958.

SHELLEY (W.B.) et LEHMAN (J.M.).

Anidrose généralisée associée à un myélome multiple.
Arch. of Derm., 83, n° 6, 903, I961.

SHORT (M.H.).

Multiple myeloma with xanthoma formation. A case.
Arch. Path., 77, 400, 1964.

SIEGEL (J.M.).

Localized cutaneous amyloïdosis.
Arch. of Derm., 73, 564, 1956.

SNAPPER (I.), TURNER (L.B.), and MOSCOWVITZ (H.L.).

Multiple myeloma.
New-York. Grune et Stratton, Inc. 1953.

SPIETHOFF (B.).

Un cas d'érythrodermie avec tumeurs osseuses et ganglionnaires.
Arch. für Derm. und Syph., 91, 265, 1908.

STEINHARDT (M.J.) et FISCHER (G.S.).

Cold urticaria and purpura as allergic aspects of cryoglobulinemia.
J. Allergy, 24, 335, 1953.

STRITZLER (C.).

Multiple myeloma with cutaneous manifestations simulating Lymphoma cutis.
Arch. of Derm., 78, 664, 1958.

SWITZER (K.P.), MOSELEY (V.), CANNON (W.M.).

Extramedullary Plasmocytoma Involving Pharynx, Skin and Lymph Nodes.
Arch. Int. Med., 86, 402, 1950.

TEILUM (G.).

Pathogenesis of amyloïdosis. The two phase cellular theory of local secretion.
Acta Path. Microbiol. Scand., 61, 21, 1964.

THANNHAUSER (S.J.).

Lipidoses.
GRUNE et STRATTON, 2° edit. New-York. 1950.

THIERS (H.), COLOMB (D.), FAYOLLE (J.), MOULIN (G.), CHASSARD (A.).

Purpura nécrotique avec cryoglobuline et myélome multiple.
Bull. Soc. Fr. Derm., 65, 187, 1958.

THIERS (H.), COLOMB (D.), MOULIN (G.).

Amyloïdose systématisée avec manifestations viscérales symptomatiques d'une maladie à plasmocytes sans myélome cliniquement décelable.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 68, 523, 1961.

THIERS (H.), MOULIN (G.), GUIBAUD (P.), POUSSET (G.) et WOLF (A.).

Généralisation d'un zona révélateur d'un myélome.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 72, 783, 1965.

THIERY (J.P.) et CAROLI (J.).

Etude comparative au microscope électronique de l'amylose hépatique primaire humaine et de l'amylose expérimentale de la souris.
Revue Int. Hépatol., 12, 207, 1962.

THIERY (J.P.).

Microcinematographie studies of Plasma cells.
Ciba Fondation 1960.

THIERY (J.P.).

Etude sur le plasmocyte en contraste de phase et en microscope électronique. Plasmocytes à corps de Russel et à Cristaux.
Rev. Hémat. 13, 61, 1958.

THIVOLET (J.), PELLERAT (J.), HERMIER (Cl.), DURAND (B.).

Myélome avec agamma globulinémie révélé par une pyodermite phagédénique.
Lyon Médical., 1964. Presse Méd., 22, 1324, 1964.

THIVOLET (J.), PELLERAT (J.), JEANNEROD (E.).

Purpura nécrotique à rechute avec cryoglobuline transitoire.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 69, 576, 1962.

TRANCART (Ph.).

Localisations cranio-faciales de la maladie de Kahler.
Thèse. Paris. 1956.

VASQUEZ (J.J.).

Antibody - or gamma globulin - forming cells as observed by fluorescent antibody technic.
Lab. Inv., 10, 1110, 1961.

VASQUEZ (J.J.), et DIXON (F.J.).

Immuno-histochemical analysis of amyloïd by the fluorescence technique.
J. Exp. Med., 104, 727, 1956.

VIALA (J.J.), REVOL (L.).

Maladie myélomateuse avec manifestations cérébrales prédominante. Dysglobulinémie hémorragique et viscosité sanguine.
Lyon Méd., 210, 53, 1963.

VOLPE (R.), BRUCE-ROBERTSON (A.), ALMONFLETCHER (A.).and BRUCE (C.).

Essential cryoglobulineamia. Review of the Literature and report of a case treated with ACTH, cortisone.
The Amer. J. of Med., 20, 533, 1956.

WALDENSTROM (J.).

Melphalan Therapy in myelomatosis.
Brit. Med. J., 1, 859, 1964.

WARTER (J.), VOEGTLIN (R.), ROUILLARD (J.M.) et SIMLER (M.).

Amyloïdose systématisée et myélome plasmocytaire.
La Presse Méd., 62, 466, 1954.

WARTER (J.), MANTZ (J.M.), GILLET (B.).

Amylose et myélome.
La maladie amyloïde. XXXV congrés f. de Méd. Masson et Cie, Edit. Paris. 1965.

WILLIS (R.A.).

Pathology of tumours.
Butter Wieth and Co. Ltd, London, 1948.

WINTROBE (M.M.) et BUELL (M.V.).

Hyperproteinemia associated with multiple myeloma and with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 52, 156, 1933.

WIRTSCHAFFER (Z.T.), GAULDEN (E.C.) and WILLIAMS (D.W.).

Cold allergy associated with cryoproteinemia.
Arch. of Derm., 74, 302, 1956.

WITKOV (H.R.).

Multiple myeloma with granuloma of the leg.
Arch. of Derm., 74, 484, 1956.

WOOLDRIDGE (W.E.) and FRERICHS (J.B.).

Amyloïdosis : a new clinical type.
Arch. of Derm., 82, 230, 1960.

WRIGHT and WINER.

Herpes zoster and malignancy.
Arch. of Derm., 83, 242, 1961.

YAFFEE (H.S.), GREENBERG (M.S.).

Herpes Zooster resembling acute varicelle associated with multiple myeloma.
J.A.M.A., 175, 1008, 1961.

ZEITOUN - MOREAU (N.).

Quatre observations de cryoglobulinémie dans un service de rhumatologie.
Thèse Méd. Paris, 1963.

ZIEGLER (G.).

Contribution à l'étude des formes atypiques du myélome.
Thèse Méd. Paris. 1963.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e^ -
ODÉ 58-90